

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

**06. August 2012**

H.-H. Eckstein <sup>2</sup> (Sprecher der Steuergruppe), A. Kühnl (Sekretär der Steuergruppe), J. Berkefeld <sup>5</sup>, R. Diel, A. Dörfler <sup>5</sup>, I. Kopp <sup>1</sup>, R. Langhoff <sup>8</sup>, H. Lawall <sup>8</sup>, P. Ringleb <sup>3</sup>, D. Sander <sup>3</sup>, M. Storck <sup>2</sup> (Steuergruppe)

und

G. Antoniadis <sup>14</sup>, C. Arning <sup>10</sup>, H. Brückmann <sup>5</sup>, C. Diehm <sup>17</sup>, I. Flessenkämper <sup>15</sup>, G. Fraedrich <sup>20</sup>, A. Fründ <sup>19</sup>, S. George <sup>18</sup>, M.W. Görtler <sup>10</sup>, H. Görtz <sup>12</sup>, W. Gross-Fengels <sup>6</sup>, M. Hennerici <sup>3</sup>, U. Hoffmann <sup>8</sup>, A. Hörstgen <sup>18</sup>, P. Huppert <sup>6</sup>, O. Jansen <sup>5</sup>, R. Litz <sup>16</sup>, H. Mudra <sup>9</sup>, D. G. Nabavi <sup>4</sup>, E. Neugebauer <sup>15</sup>, H. Niedermeier <sup>2</sup>, Ch. Ploenes <sup>12</sup>, R. Stingele <sup>4</sup>, B. Rantner <sup>20</sup>, J. Tacke <sup>7</sup>, O. Schnell <sup>11</sup>, K.L. Schulte <sup>8</sup>, K. Schwerdtfeger <sup>14</sup>, D. Vorwerk <sup>6</sup>, K. P. Walluschek <sup>13</sup>, G. Walterbusch <sup>13</sup> (Leitliniengruppe)

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

1. Institut für Medizinisches Wissensmanagement der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-IMWi, I. Kopp \*)
2. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG, H.-H. Eckstein \*, M. Storck \*, H. Niedermeier)
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN: P. Ringleb \*, D. Sander \*, M. Hennerici)
4. Deutsche Schlaganfallgesellschaft (inkl. Deutsche Schlaganfallhilfe, R. Stingele, D. G. Nabavi)
5. Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR: A. Dörfler \*, O. Jansen, H. Brückmann, J. Berkefeld \*)
6. Deutsche Röntgen-Gesellschaft (DRG, W. Gross-Fengels, D. Vorwerk)
7. Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DEGIR, P. Huppert, J. Tacke,)
8. Deutsche Gesellschaft für Angiologie /Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA, H. Lawall \*, R. Langhoff \*, K.L. Schulte, U. Hoffmann)
9. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG, H. Mudra)
10. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM, C. Arning, M.W. Görtler)
11. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG, O. Schnell)
12. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG, Ch. Ploenes, H. Görtz)
13. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG, K. P. Walluschek, G. Walterbusch)
14. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGN, G. Antoniadis, K. Schwerdtfeger)
15. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH, I. Flessenkämper, E. Neugebauer)
16. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI, R. Litz)
17. Deutsche Gefäßliga e.V. (C. Diehm)
18. Deutscher Verband der Ergotherapeuten (S. George, A. Hörstgen)
19. Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. (A. Fründ)
20. Österreichischer Verband für Gefäßmedizin (G. Fraedrich, B. Rantner)

# 1 Vorwort

## 1.1 Rationale

Arteriosklerotische Plaqueablagerungen im Bereich der extracraniellen A.carotis werden zunehmend häufig im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen festgestellt. Bei fortschreitender Plaquebildung kann es zu Stenosen insbesondere im Abgangsbereich der A.carotis interna kommen. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass bei 1-3% aller Erwachsenen extracranielle Carotisstenosen mit einem Stenosegrad von  $\geq 50\%$  vorliegen. Ab dem 65. Lebensjahr steigt die Prävalenz auf 6-15% deutlich an. Dies bedeutet, dass in Deutschland ca. 1 Mio. Patienten mit einer  $\geq 50\%$ igen Carotisstenose leben.

Plaqueprogression und lokale Thrombenbildungen können Ursache von Durchblutungsstörungen des Gehirns sein (zerebrale Ischämie). Das Spektrum der klinischen Symptomatik reicht hierbei von der flüchtigen Ischämie (sog. Transitorische Ischämische Attacke, TIA) bis zum schweren invalidisierenden oder tödlichen Schlaganfall. Das Risiko eines carotis-bedingten Schlaganfalls ist zunächst gering und beträgt bei asymptomatischen  $>50\%$ igen Stenosen nur 1-2%/Jahr. Ab einem Stenosegrad von 80% wird jedoch von einem höheren Risiko von 2-5% ausgegangen. Bei höchstgradigen 80-99%igen Carotisstenosen beträgt das Risiko eines Carotisverschluss mindestens 10%, aufgrund der guten intracraniellen Kollateralisationsmöglichkeiten kommt es jedoch auch hier nur in ca. 25% zu einer zerebralen Ischämie.

Wenigstens 80% aller Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie verursacht. Der vordere Hirnkreislauf und das Stromgebiet der A. carotis sind dabei am häufigsten betroffen. Ca. 20% aller ischämischen Schlaganfälle werden durch Stenosen oder Verschlüsse der extracraniellen hirnversorgenden Gefäße verursacht, sehr häufig auf dem Boden einer Läsion der extracraniellen A. carotis interna. Bei einer Gesamtzahl von mehr als 200.000 ischämischen Schlaganfällen würde dies für Deutschland eine Inzidenz von bis zu 30.000 Carotis-assoziierten Schlaganfällen/Jahr bedeuten.

Der Prävention carotis-bedingter Schlaganfälle kommt somit große Bedeutung zu. In mehreren prospektiv-randomisierten Multicenter-Studien (RCTs) konnte gezeigt werden, dass die chirurgische Desobliteration höhergradiger Carotisstenosen („carotid endarterectomy“ bzw. CEA) das Schlaganfallrisiko im weiteren Verlauf im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern signifikant zu senken vermag, sofern eine perioperative Komplikationsrate von  $\leq 3\%$  bei asymptomatischen Stenosen und  $\leq 6\%$  bei symptomatischen Stenosen gewährleistet ist. Diese Studienergebnisse haben Eingang gefunden in nationale und internationale Empfehlungen und Leitlinien.

Seit einigen Jahren steht mit der stentgestützten Angioplastie („Carotid artery stenting“ bzw. CAS) eine weitere Methode zur Behandlung von Carotisstenosen zur Verfügung. Die Frage der Äquivalenz, Über- oder Unterlegenheit der endovaskulären Therapie im Vergleich zur operativen Behandlung wurde in mehreren RCTs untersucht. Auch für die medikamentöse Therapie der Risikofaktoren und der Folgeerkrankungen der Arteriosklerose liegen neue erfolgsversprechende Entwicklungen vor (z.B. Statine, Clopidogrel etc.). Zusammenfassend ergeben sich somit folgende Gründe für die Abfassung einer interdisziplinären S3-Leitlinie zur Carotisstenose:

- Patienten mit extracraniellen Carotisstenosen sind häufig multimorbide und werden deshalb von einer Vielzahl medizinischer Disziplinen betreut. Hierzu gehören: Innere Medizin (Kardiologie, Angiologie, Diabetologie, Geriatrie), Neurologie, Chirurgie (Gefäßchirurgie, Herzchirurgie, Neurochirurgie), Anästhesiologie, Radiologie (Interventionelle Radiologie, Neuroradiologie), Rehabilitationsmedizin, Allgemeinmedizin u.v.a.
- Für die konservative, endovaskuläre und chirurgische Therapie von Carotisstenosen liegen eine Vielzahl prospektiv-randomisierter Studien vor. Mittels Metaanalysen, systematischen Reviews und Subgruppen-Analysen ist es nun möglich, Schlaganfallrisiko und OP-Risiko besser zu differenzieren und auf den einzelnen Patienten abzustimmen.
- Bereits bestehende z.T. interdisziplinär erstellte Leitlinien zur Carotisstenose und insbesondere zur Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie sollen mit dieser evidenz-basierten interdisziplinären Leitlinie aktualisiert und auf deutsche Verhältnisse angepasst werden

## **1.2 Zielsetzung und Adressaten der Leitlinie**

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

Die Leitlinie gibt den Rahmen für die ambulanten und/oder stationären diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Aufgabe vor Ort ist es, die Behandlungsqualität kontinuierlich zu sichern. Eine spezielle Leitlinienversion für Patienten ist in Vorbereitung.

## 2 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Vorwort</b> .....	<b>2</b>
1.1	Rationale.....	2
1.2	Zielsetzung und Adressaten der Leitlinie.....	3
<b>2</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>Epidemiologie</b> .....	<b>10</b>
6.1	Wie hoch ist die Prävalenz extracranieller Carotisstenosen in Deutschland?.....	10
6.2	Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz der carotis-assoziierten zerebralen Ischämie in Deutschland?.....	12
6.3	Welche klinischen und morphologischen Faktoren beeinflussen das Auftreten einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie bei bislang asymptomatischer Carotisstenose?.....	12
6.4	Welche klinischen und morphologischen Faktoren beeinflussen das Auftreten und die Prognose einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie bei symptomatischer Stenose bzw. stattgehabter carotis-bedingter zerebraler Ischämie?.....	14
6.5	Wie häufig kommt es zu einem Verschluss der extracraniellen A. carotis interna und wie hoch ist das Schlaganfallrisiko eines akuten/chronischen Carotisverschluss?.....	15
<b>7</b>	<b>Symptome und Diagnostik von Carotisstenosen</b> .....	<b>16</b>
7.1	Definition der asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenose.....	16
7.2	Welche Skalen sind zur Beurteilung des Schweregrades einer zerebralen Ischämie notwendig, geeignet und zu empfehlen?.....	20
7.3	Welche apparativen Untersuchungsverfahren sind valide zur Diagnose und zur Verlaufsbeobachtung einer extracraniellen Carotisstenose?.....	21
7.4	Sind Screening Untersuchungen (von Risikogruppen) sinnvoll?.....	30
7.5	Welche prätherapeutische Diagnostik ist notwendig vor geplanter OP oder Intervention?.....	33
<b>8</b>	<b>Therapieverfahren</b> .....	<b>35</b>
8.1	Wer soll die Indikation auf der Basis welcher klinischen und apparativen Befunde zu den einzelnen Therapieverfahren stellen?.....	35
8.2	Wann und zu welchem Zeitpunkt besteht die Indikation zur OP oder zur Intervention einer asymptomatischen/symptomatischen Stenose (einschließlich Notfallindikation), inkl. Subgruppen, die eher von einer operativen, endovaskulären oder konservativen Therapie profitieren?.....	36
8.3	Wie sehen Patienten die Alternative CEA oder CAS?.....	57
8.4	Ist die Eversions TEA mit unterschiedlich hohen Erfolgs-, Komplikations-, und Rezidivraten als die konventionelle TEA mit oder ohne Patch assoziiert?.....	58
8.5	Ist bei Patienten mit einer hochgradigen extracraniellen Carotisstenose die alleinige PTA im Vergleich zur PTA mit Stent unterschiedlich hohen Erfolgs-, Komplikations- und Rezidivraten assoziiert?.....	60
8.6	Wie ist das periprozedurale (OP, endovaskulär) Risiko bei Patienten mit asymptomatischen, symptomatischen oder bilateralen Stenosen, welche klinischen und morphologischen Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert?.....	61
8.7	Bei welchen Patienten mit einer hochgradigen extracraniellen Carotisstenose sollte intraoperativ obligat oder selektiv ein Shunt eingelegt werden?.....	74

8.8	Verbessert ein intraoperatives Monitoring bei OP in Allgemeinanästhesie bei Patienten mit einer hochgradigen extracraniellen Carotisstenose das outcome? Wenn ja, wie ist der Stellenwert der einzelnen Monitoringverfahren?.....	76
8.9	Wie sieht das optimale Management von operationsspezifischen prozeduralen Komplikationen aus?.....	78
8.10	Welches Anästhesieverfahren ist bei der operativen Therapie zu bevorzugen? .....	87
8.11	Wie soll beim Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Carotisstenose und einer behandlungsbedürftigen KHK vorgegangen werden? Operativ oder endovaskulär?, simultan oder zweizeitig? .....	89
8.12	Evidenzbasiertes perioperatives Management .....	92
8.13	Welche Materialien (Katheter, Stents, Protektionssysteme) sind bei CAS zu bevorzugen? .....	93
8.14	Was ist zu beachten für ein optimales periinterventionelles Management?.....	95
8.15	Wie sieht das optimale Management periinterventioneller Komplikationen aus?.....	97
8.16	Wie sind die klinischen und morphologischen Langzeitergebnisse nach endovaskulärer Therapie? .....	100
8.17	Welche Patienten sollten mit welcher Medikation konservativ behandelt werden? .....	102
8.18	Ist eine ambulante Therapie der Carotisstenose mittels CEA oder CAS möglich und sinnvoll? .....	105
8.19	Welche Anforderungen an Weiterbildung und Strukturqualität ist an Einrichtungen zu stellen, in denen Angiografien oder operative/endovaskuläre Revaskularisationen der A. carotis durchgeführt werden?.....	106
8.20	Gibt es einen Zusammenhang zwischen Qualifikation, Volume (individuell, Klinik) und Outcome für die operative oder endovaskuläre Therapie.....	110
<b>9</b>	<b>Nachsorge, Rezidivtherapie und Lebensqualität .....</b>	<b>113</b>
9.1	Welche Patienten profitieren nach einer Carotis-Revaskularisation von einer Rehabilitationsmaßnahme bzw. Anschlussheilbehandlung (AHB)? .....	113
9.2	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? .....	115
9.3	Wie wird ein Therapieversagen bzw. ein Rezidiv klinisch und morphologisch definiert und wie muss dann diagnostisch und therapeutisch vorgegangen werden?.....	118
9.4	Gibt es eine Einschränkung der Lebensqualität nach operativer oder endovaskulärer Therapie einer Carotisstenose und wie wird diese erfasst? .....	120
9.5	Wie oft treten im ersten Jahr nach operativer oder endovaskulärer Therapie von Carotisstenosen schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf? .....	121
<b>10</b>	<b>Nationale und internationale Leitlinien (Übersicht).....</b>	<b>124</b>
<b>11</b>	<b>Evidenztabelle .....</b>	<b>150</b>
<b>12</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>184</b>

### 3 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer >50%igen (a) und einer >70%igen (b) extracraniellen Carotisstenose <sup>1</sup> .....	11
Abbildung 2: Angiografische Verfahren zur Quantifizierung von Carotisstenosen (NASCET=(1-md/C)x100% und ECST=(1-md/B)x100%) .....	26
Abbildung 3: Absolute Risikoreduktion der CEA 70-99%iger (a) und 50-69%iger (b) symptomatischer Stenosen in klinischen Subgruppen (Daten aus ECST, NASCET), adaptiert nach Rothwell 2004.....	47
Abbildung 4: Absolute Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall inkl. der jedes perioperativen Schlaganfalls/Tod“ durch die CEA 70-99%iger (a) und 50-69%iger (b) symptomatischer Stenosen im Vergleich zum „natürlichen Verlauf“ unter BMT bei Männern und Frauen <sup>173</sup> .....	48
Abbildung 5: Pooled Risk Ratios für CAS in Abhängigkeit verschiedener klinischer, technischer und stenose-assoziiertes Variablen (SR, 206 CAS-Studien und 54.173 Patienten, Touze et al. 2009 <sup>254</sup> ).....	69
Abbildung 6: Anatomisch-morphologische und technische Faktoren, die das Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko beim Carotis-Stenting beeinflussen, nach Naggara 2011 <sup>261</sup> .....	71
Abbildung 7: Klinische Endpunkte nach lokoregionärer Anästhesie vs. Allgemeinanästhesie (Peto Odds Ratio (fixed 95%CI), Cochrane Review 2009, 10 RCTs .....	87

## 4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Umrechnung von distalem (NASCET) zu lokalem (ECST) Stenosemaß gemäß den Formeln nach Rothwell und Nicolaides. ....	26
Tabelle 2:	Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktualisierten DEGUM Kriterien Abkürzungen: ACA: A. cerebri anterior. ACC: A. carotis communis. ACI: A. carotis interna. ....	27
Tabelle 3:	Perioperatives Risiko (Schlaganfall/Tod <30 Tagen) und absolute Risikoreduktion (ARR) eines ipsilateralen Schlaganfalls innerhalb von 5 Jahren bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose (Daten von 6.092 Patienten aus ECST, VA-Trial 309, NASCET), NNT=Numbers needed to treat, ARR=Absolute Risikoreduktion.....	46
Tabelle 4:	primärer Endpunkt (jeder Schlaganfall und Tod innerhalb von 120 Tagen) und weitere Endpunkte in der gepoolten Metanalyse aus EVA-3S, SPACE und ICSS <sup>198</sup> .....	51
Tabelle 5:	Primäre und weitere Endpunkte der CREST-Studie (mod. nach <sup>161</sup> ).....	52
Tabelle 6:	Periprozedurale Komplikationen in CREST <sup>161</sup> , asymptotische Patienten (n=1.181) .....	52
Tabelle 7:	Periprozedurale Komplikationen in CREST <sup>161</sup> , symptomatische Patienten (n=1.321) .....	53
Tabelle 8:	Perioperatives Risiko (Schlaganfall/Tod < 30 Tagen) - Einfluss klinischer und morphologischer Variablen (gepoolte Daten aus NASCET und ECST, n. Rothwell 2004), * post-hoc-Analyse), signifikante Variablen fett gedruckt.....	64
Tabelle 9:	Perioperatives Risiko (Schlaganfall/Tod) bei morphologischen Subgruppen in NASCET.....	65
Tabelle 10:	ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients with Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease 2011 <sup>140</sup> .....	124
Tabelle 11:	Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association 2011 <sup>40</sup> .....	132
Tabelle 12:	Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association 2011 <sup>162</sup> .....	133
Tabelle 13:	ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries 2011 <sup>41</sup> .....	134
Tabelle 14:	Empfehlungen der Society for Vascular Surgery (SVS, USA; Kanada) 2011 <sup>42</sup> (update der Leitlinie aus 2008 <sup>137</sup> ).....	136
Tabelle 15:	Australia: Clinical guidelines for stroke management 2010 <sup>43</sup> .....	141
Tabelle 16:	European Stroke Association, ESO 2008/2009 <sup>47</sup> .....	142
Tabelle 17:	European Society for Vascular Surgery ESVS 2009 <sup>19</sup> .....	143
Tabelle 18:	National Clinical Guideline for Stroke, London, Royal College of Physicians 2008 <sup>44</sup> .....	144
Tabelle 19:	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie 2008 <sup>122</sup> .....	145
Tabelle 20:	Canadian Best Practise Recommendations for STROKE CARE 2008 <sup>149</sup> .....	146
Tabelle 21:	New Zealand guideline for management of stroke 2006 <sup>132</sup> .....	147
Tabelle 22:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 108 <sup>45</sup> .....	147

Tabelle 23:	Prävalenzraten für eine asymptomatische Carotisstenose in verschiedenen Studienpopulationen. n.v.: nicht vorhanden/nicht erwähnt; ABI: „ankle brachial index“; DBD: diastol. RR, M: männl., W: weibl., RF:Risikofaktoren, Alter (mittleres Alter) .....	150
Tabelle 24:	Prävalenzraten für eine asymptomatische Carotisstenose bei populationsbasierten Untersuchungen. Auszug aus Tabelle 23 (kursiv gedruckte Studien). n.v.: nicht vorhanden oder nicht erwähnt.....	151
Tabelle 25:	Jährliches Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit oder Schlaganfall bei asymptomatischer Carotisstenose abhängig vom Stenosegrad. n.v.: nicht vorhanden/nicht erwähnt; i=ipsilat., k=kontralat. Nicht für alle Studien differenziert .....	152
Tabelle 26:	Inzidenzraten für die Progression einer asymptomatischen Carotisstenose und assoziiertes Risiko für neurologische Ereignisse .....	153
Tabelle 27:	Subgruppenanalyse der CSTC 2010, absolutes und relatives Risiko nach CAS und CEA, Intention-to-treat-Analyse, * Per-Protokoll-Analyse <sup>198</sup> .....	154
Tabelle 28:	Absolute Risikoreduktion (ARR) eines ipsilateralen Schlaganfalls in Subgruppen-Analysen aus NASCET (inkl. des perioperativen Risikos) .....	155
Tabelle 29:	Evidenztabelle: Asymptomatische Carotisstenose - RCTs CEA + BMT vs. BMT allein .....	156
Tabelle 30:	Evidenztabelle zur asymptomatischen Carotisstenose: Cochrane Review 2009 CEA + BMT vs BMT allein.....	159
Tabelle 31:	Evidenztabelle zur symptomatischen Carotisstenose: RCTs CEA + BMT versus BMT allein .....	160
Tabelle 32:	Evidenztabelle zur symptomatischen Carotisstenose: Cochrane Review 2009 CEA + BMT vs BMT allein.....	163
Tabelle 33:	Evidenztabelle zur symptomatischen Carotisstenose - pooled data from ECST, NASCET, VA 309 (Rothwell 2003/2004, Naylor+Rothwell 2004) .....	164
Tabelle 34:	Evidenztabelle zur symptomatischen Carotisstenose: Systematisches Review zur Frage des Intervalls zwischen Indikatorereignis und CEA (Rerkasem und Rothwell 2009).....	168
Tabelle 35:	Evidenztabelle zur Carotisstenose: RCTs CEA + BMT vs. endovascular therapy + BMT.....	169
Tabelle 36:	Evidenztabelle zur Carotisstenose: Cochrane Review 2007/2009 CEA + BMT vs. endovascular therapy + BMT .....	181
Tabelle 37:	Evidenztabelle zu Systematischen Reviews und Metaanalysen: CEA + BMT vs. CAS + BMT .....	182

## 5 Abkürzungsverzeichnis

ACAS	Asymptomatic Carotid Artery Study
ACA	A. communicans anterior
ACC	A. carotis communis
ACI	A. carotis interna
ACE	A. carotis externa
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
AF	Atrial fibrillation
ARR	Absolute Risikoreduktion
AHA	American Heart Association
ASA	American Stroke Association
CAS	Carotid artery stenting
CAVATAS	Carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study
CCT	Computertomographie
CI	Confidence Interval (Konfidenz-Intervall)
CEA	Carotid endarterectomy
Ce-MRA	Contrast-enhanced magnetic resonance angiography
CREST	Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial
CTA	CT-Angiografie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DUS	Duplex Ultraschund
DSA	Digitale Subtraktions-Angiografie
ECST	European Carotid Surgery Trial
EVA3S	Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
HR	Hazard-Ratio
ICSS	International Carotid Stenting Study
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LA	Leukoaraiose
LL	Leitlinie
MRA	Magnetresonanzt-Angiografie
MRT	Magnetresonanzt-Tomographie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NMH	Niedermolekulares Heparin
OR	Odds-Ratio
PP	Per-Protocol
RCT	Randomized Controlled Trial
RF	Risikofaktor
RRR	Relative Risikoreduktion
SAPPHIRE	Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy
SPACE	Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients
SG	Strömungsgeräusch
SR	Systematisches Review
TFH	Thrombozytenfunktionshemmern
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
VA Study No.309	Veteran Affairs Trial No. 309
VHF	Vorhofflimmern

## 6 Epidemiologie

**Autoren:** Dirk Sander (DGN), Curt Diehm (Deutsche Gefäßliga), Hans-Henning Eckstein (DGG), Andreas Kühnl (DGG), Joachim Berkefeld (DGNR), Roland Diel (Gesundheitsamt Hamburg-Harburg), Arndt Dörfler (DGNR), Ina Kopp (AWMF-IMWi), Ralf Langhoff (DGA), Holger Lawall (DGA), Peter Ringleb (DGN), Martin Storck (DGG)

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

Keine Empfehlungen, der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt.

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

**Leitliniensynopse:** keine Angaben in den aktuellen LL.

**Systematische Reviews und Randomisierte Studien:** Ein kürzlich durchgeführter systematischer Review einschließlich einer Metaanalyse, basierend auf einer Literaturrecherche in PubMed und EmBase bis einschließlich 2011 ergab 40 Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten<sup>1</sup>. Zwischen den Studien bestand eine erhebliche Variation hinsichtlich demographischer Daten und der Methodik der Stenosegraduierung. Eine moderate Stenose ( $\geq 50\%$  nach NASCET) fand sich bei 0% bis 22,5% der untersuchten Populationen (29 Studien, 22.636 Individuen). Die gepoolte Prävalenz lag bei 4,2% (95% KI 3,1-5,7%). Bei ausschließlicher Analyse populationsbasierter Studien ergab sich eine vergleichbare Prävalenz von 4,1% (95% KI 2,4-6,8%). Die Meta-Analyse ergab, dass Alter und Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz einer moderaten Stenose haben. Die Prävalenz bei Personen  $<70$  Jahre betrug bei Männern 4,8% (95% KI 3,1-7,3%) und bei Frauen 2,2% (95% KI 0,9-4,9%). Bei Personen  $\geq 70$  Jahre war die Prävalenz für beide Geschlechter höher und betrug bei Männern 12,5% (95% KI 7,4-20,3%) und bei Frauen 6,9% (95% KI 4,0-11,5%). Für Studiengröße, Publikationsjahr, geographische Region, Methode der Stenosebestimmung und Studienqualität ergab sich kein Zusammenhang mit der Stenoseprävalenz (Tabelle 23).

Zur Analyse der Prävalenz einer hochgradigen Stenose ( $\geq 70\%$  nach NASCET) lagen nur Daten aus 4 Studien mit 6518 Individuen vor. Die Prävalenz einer hochgradigen Stenose lag zwischen 0% und 4,9%. Die gepoolte Prävalenz lag bei 1,7% (95% KI 0,7-3,9%). Aufgrund der wenigen Daten erfolgten keine weiteren Subanalysen.

**Sonstige Originalarbeiten:** Es wird geschätzt, dass die Prävalenz einer asymptomatischen Carotisstenose  $>50\%$  zwischen 2 und 8%, die einer asymptomatischen Carotisstenose  $>80\%$  zwischen 1 und 2% liegt<sup>2</sup>. Die Prävalenzraten sind altersabhängig. Die Framingham-Studie ergab eine Stenosehäufigkeit von 9,5% bei Probanden  $> 60$  Jahre<sup>3</sup>. Die Bruneck Studie untersuchte die Prävalenz von extracraniellen Carotisstenosen bei 60-79-jährigen. Stenosen  $>50\%$  zeigten sich bei 10,5% der untersuchten Population<sup>4,5</sup>. Die „Berliner Alten - Studie“<sup>6</sup> untersuchte die Prävalenz von Carotisstenosen an 225 offensichtlich gesunden mobilen Probanden im Alter zwischen 70–100 Jahren (mittleres Alter  $>80$ ). Mindestens ein Plaque wurde bei 64% dieser Probanden gefunden, 15% hatten eine Carotisstenose von  $>50\%$  und 4% eine Stenose von  $> 75\%$ . Unterschiedliche Studien konnten zeigen, dass die Prävalenzraten bei Menschen mit vaskulären Risikofaktoren deutlich höher liegen (Tabelle 23): Eine Prävalenz zwischen 10-30% für eine Stenose  $>50\%$  konnte bei Patienten mit Hyperlipidämie, Diabetes, KHK, pAVK und Rauchern gezeigt werden.

In Tabelle 24 sind die populationsbasierten Studien bezüglich der Prävalenz einer asymptomatischen Carotisstenose über 50% zusammengefasst. Es ergibt sich eine mittlere Prävalenz von 6,9%.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Eine signifikante Stenose der A. carotis interna wird in der Regel ab einem Stenosegrad von 50% nach NASCET definiert. Da asymptomatische Stenosen nicht mit Symptomen assoziiert sind, können sie nur durch ein systematisches Screening oder durch Zufall entdeckt werden.

Screeninguntersuchungen werden aus verschiedensten Gründen durchgeführt (Präoperative Untersuchungen, Stenosegeräusch bei der Auskultation, Abklärung einer symptomatischen Stenose mit der Möglichkeit des Erkennens einer asymptomatischen kontralateralen Stenose, etc.). Allerdings existieren keine groß angelegten systematischen Screeningstudien, so dass die exakte Angabe der Prävalenz schwierig ist und sich auf unterschiedlichste Studien (Tabelle 23) beziehen muss. Populationsbasierte Studien an  $\geq 65$ -Jährigen ergaben eine mittlere Prävalenz von 6,9% für eine  $>50\%$ ige asymptomatische Carotisstenose.

In einem systematischen Review einer holländischen Arbeitsgruppe von 40 populationsbasierten Studien (1983-2007) mit  $>20.000$  untersuchten Probanden fand sich eine Prävalenz von insgesamt 4,2% (95% CI 3,1%-5,7%). Bei  $<70$ -jährigen Männern betrug die Prävalenz 4,8% (95% CI 3,1%-7,3%), bei  $<70$ -jährigen Frauen 2,2% (95% CI 0,9%-4,9%). Ab dem 70. Lebensjahr betrug die Prävalenz 12,5% (95% CI 7,4%-20,3%) bei Männern und 6,9% (95% CI 4,0%-11,5%) bei Frauen. Die Prävalenz hochgradiger Carotisstenosen ( $>70\%$ ) betrug insgesamt 1,7% (95% CI 0,7%-3,9%)<sup>7</sup>.

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe wurden 4 große Registerstudien (Malmö Diet and Cancer Study, Tromsø Study, Carotid Atherosclerosis Progression Study, Cardiovascular Health Study) hinsichtlich der Prävalenz einer asymptomatischen Carotisstenose analysiert. In dieser Metanalyse fand sich eine Prävalenz für  $\geq 50\%$ ige Stenosen bei Männern von 0,2% ( $< 50$ . Lebensjahr) bis 7,5% ( $\geq 80$ . Lebensjahr). Bei Frauen betrug die Prävalenz 0% bzw. 5,0%. Hochgradige Carotisstenosen (Stenosegrad  $\geq 70\%$ ) fanden sich bei Männern in einem Bereich von 0,1% ( $< 50$ . Lebensjahr) und 3,1% ( $\geq 80$ . Lebensjahr), bei Frauen entsprechend in 0% bzw. 0,9%<sup>1</sup> (Abbildung 1).

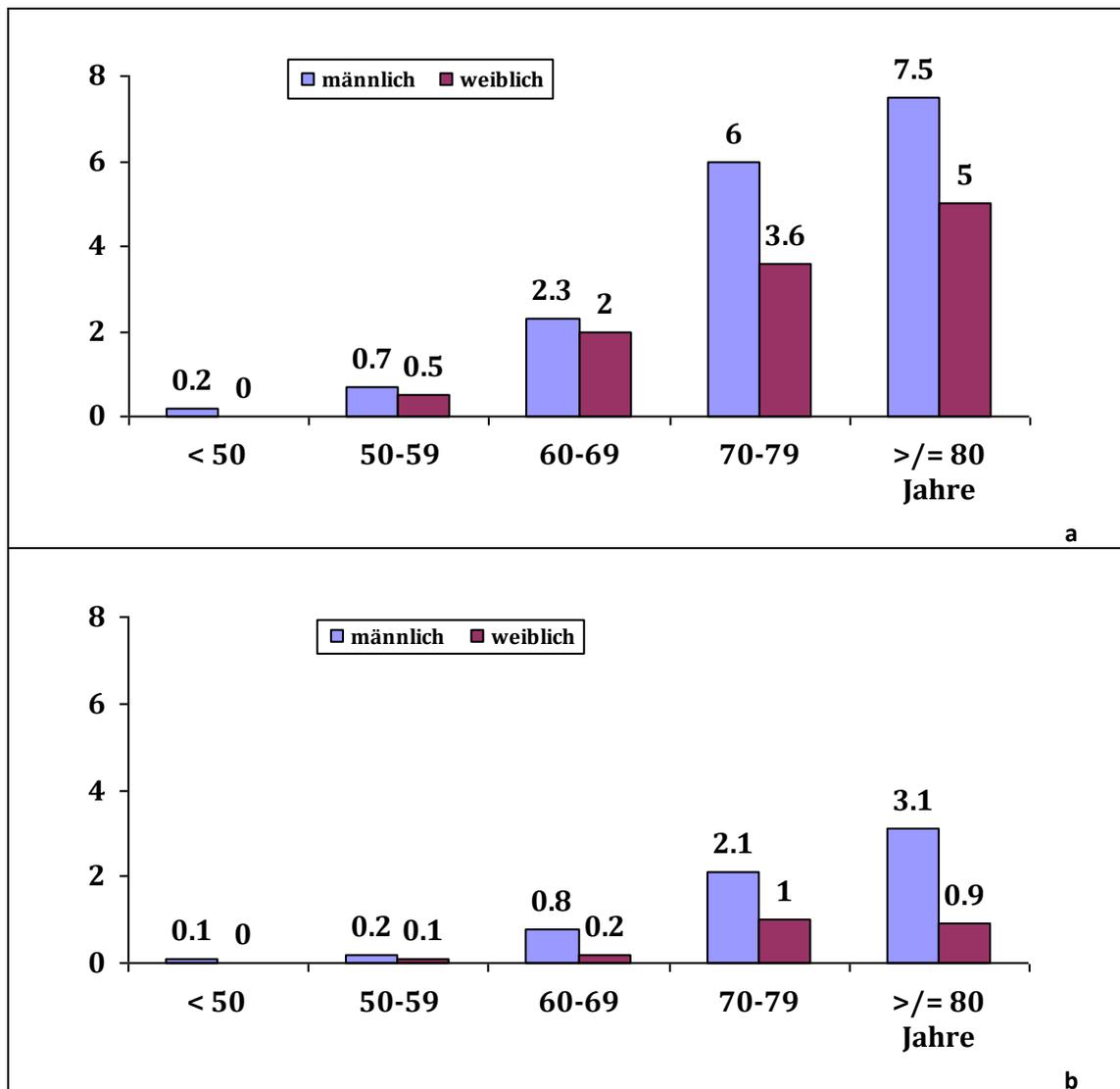


Abbildung 1: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer  $>50\%$ igen (a) und einer  $>70\%$ igen (b) extracraniellen Carotisstenose<sup>1</sup>

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

Keine Empfehlungen, der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt

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

**Leitliniensynopse:** keine Angaben in den aktuellen LL.

**Systematische Reviews und randomisierte Studien:** keine

**Sonstige Originalarbeiten:** Etwa 20% der ischämischen Hirninfarkte werden durch makroangiopathische Stenosen oder Verschlüsse extracranieller hirnversorgender Gefäße – zumeist der A. carotis – verursacht. Bei ca. 170.000 ischämischen Schlaganfällen im Jahr bedeutet dies für Deutschland eine Inzidenz von bis zu 30.000 carotis-assoziierten Schlaganfällen im Jahr<sup>2-6</sup>.

Eine kürzlich publizierte prospektive und populationsbasierte Untersuchung an 1153 Patienten mit TIA oder Schlaganfall aus der „Oxford Vascular Study“ ergab 101 Patienten mit einer moderaten (>50% lokaler Stenosegrad) asymptomatischen Carotisstenose<sup>8</sup>. Alle Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer und einem Statin sowie bei Bedarf einer antihypertensiven und antidiabetischen Behandlung. Die mittlere jährliche Rate an Ereignissen betrug 0,34% (95% KI 0,01-1,87%) für jeglichen ipsilateralen Schlaganfall, 0% für einen behindernden ipsilateralen Schlaganfall und 1,78% (95% KI 0,58-4,16%) für eine ipsilaterale TIA.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Es existieren keine groß angelegten systematischen Screeningstudien zur Inzidenz des carotis-bedingten Schlaganfalls, so dass die exakte Angabe der Prävalenz schwierig ist.

## 6.3 Welche klinischen und morphologischen Faktoren beeinflussen das Auftreten einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie bei bislang asymptomatischer Carotisstenose?

Keine Empfehlungen, Ergänzung (s.a.2.4): aus der Studienlage lassen sich keine eindeutigen Aussagen ableiten, da es sich um Mischkollektive handelt. Der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt

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

**Leitliniensynopse:** keine LL existent

**Systematische Reviews und randomisierte Studien:** keine

**Sonstige Originalarbeiten:** Das Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit nimmt mit dem Stenosegrad zu. So zeigen verschiedene Untersuchungen, dass das jährliche Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit bei einer Stenose <50% bei 0-3,8%, bei 50-80% bei 2-5% und bei Stenosen >80% bei 1,7-18% liegt (Tabelle 25). Beim überwiegenden Teil dieser Ereignisse handelte es sich um eine TIA oder Amaurosis fugax. Das Risiko für einen manifesten ipsilateralen Hirninfarkt beträgt <1% (Stenose <50%), 0,8-2,4% (Stenose 50-80%) und 1-5% (Stenose >80%) pro Jahr. Ebenso wie bei den Prävalenzraten sind diese Daten abhängig von der untersuchten Studienpopulation. (Tabelle 25). Das von einer Carotisstenose ausgehende Schlaganfallrisiko hängt auch von der Plaquemorphologie ab: Die duplex-sonographisch ermittelte Echogenität von Plaques ist mit dem Auftreten neuer zerebrovaskulärer Ereignisse assoziiert, wobei ein bis 4,6-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse bei Nachweis von echoarmen im Vergleich zu echoreichen Plaques besteht<sup>9</sup>.

Untersuchungen mittels MRT-basierter Charakterisierung von Plaques ergaben dass der Nachweis eines lipidreichen und zentral nekrotischen Plaques, eine dünne oder rupturierte fibröse Kappe, Plauehämorrhagien sowie eine größere maximale Wanddicke mit einem erhöhten zerebrovaskulärem Risiko assoziiert waren<sup>10-12</sup>.

Der Nachweis asymptomatischer Mikroembolien (MES) mittels der transcraniellen Dopplersonographie ist mit einem erhöhten Risiko eines ipsilateralen Ereignisses assoziiert. Eine aktuelle Studie (Asymptomatic Carotid Emboli Study, ACES<sup>13</sup>) an 467 Personen mit asymptomatischer Carotisstenose  $\geq 70\%$  ergab eine Hazard Ratio von 5,57 (95% KI 1,61-19,32) für einen ipsilateralen Schlaganfall bei Nachweis von einem oder mehr MES. Das jährliche Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall betrug 3,62% vs. 0,7%. Eine Meta-Analyse von 6 Studien an 1144 Patienten ergab eine Hazard Ratio von 6,63 (95% KI 2,85-15,44) für einen ipsilateralen Schlaganfall bei Nachweis von MES<sup>13</sup>.

Nach wie vor bleibt jedoch die möglichst exakte Quantifizierung des Stenosegrades das wichtigste Kriterium für die Therapieentscheidung, da die großen Studien zur Entscheidung CEA vs. konservatives Vorgehen ausschließlich den Stenosegrad als Einschlusskriterium verwendet haben.

Das Risiko der Progression einer asymptomatischen Carotisstenose nimmt mit der Zeit zu und variiert – in Abhängigkeit von der Definition der Stenoseprogression und der untersuchten Population – zwischen 4% bis 29% pro Jahr (Tabelle 26). Verschiedene Studien haben versucht, den natürlichen Verlauf der Stenoseprogression, prädiktive Parameter der Progression und die Bedeutung einer Stenoseprogression für neue neurologische Ereignisse mittels multipler Regressionsanalyse zu beschreiben (Tabelle 26). Die divergierenden Ergebnisse sind nicht ohne weiteres vergleichbar, da in den meisten Studien die Zielpopulation, der initiale Stenosegrad und die Nachbeobachtungszeit deutlich unterschiedlich waren. Die meisten Untersuchungen konnten zeigen, dass die Stenoseprogression – insbesondere  $>80\%$  - mit einer erhöhten Rate an ipsilateralen Ereignissen assoziiert war (Tabelle 26).

**Bewertung der Evidenz:** nicht anwendbar

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

Keine Empfehlungen bzw. nicht anwendbar (s.a.2.3). Der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt

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

**Leitliniensynopse:** keine Angaben in den aktuellen LL.

**Systematische Reviews und randomisierte Studien:** Es liegt eine gepoolte Analyse aus den Daten von zwei großen randomisierten und kontrollierten Studien (NASCET und ECST) zum Vergleich CEA vs. konservative Behandlung vor<sup>14</sup> (siehe auch Tabelle 33). Die Autoren analysierten den Einfluss unterschiedlicher präspezifizierter und post-hoc festgelegter Parameter auf die Rezidivrate eines ipsilateralen ischämischen Schlaganfalls innerhalb von 5 Jahren bei Patienten mit einer Stenose >50% nach NASCET. Von den präspezifizierten Parametern waren weibliches Geschlecht (5-Jahres-Risiko 23% vs. 17,1%), zunehmendes Alter (<65 Jahre: 18,0%, 65-74 Jahre: 22,0%, ≥75 Jahre: 30,5%), kürzere Zeitdauer seit dem Ereignis, Hirninfarkt/TIA vs. Amaurosis fugax, bestehender Diabetes (27,5% vs. 19,9%) und irreguläre oder ulzerierte Oberfläche (23,5% vs. 17,5%) mit einem erhöhten Risiko eines ipsilateralen Hirninfarktes assoziiert. Keinen signifikanten Einfluss hatte der Nachweis eines kontralateralen Carotisverschlusses (25,8% vs. 20,9%). Von den post-hoc definierten Parametern waren Dauer der TIA, vorbestehende TIA oder Schlaganfall, Myokardinfarkt sowie ein behandelter Hypertonus und eine Hyperlipidämie mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines ipsilateralen Hirninfarktes assoziiert.

Ein SR analysierte den Zusammenhang zwischen dem Nachweis mikroembolischer Signale (MES) in der TCD und dem Auftreten eines erneuten Schlaganfalls<sup>15</sup>. Vier Studien mit insgesamt 270 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien. Der Nachweis von MES war mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen Schlaganfall (HR 9,57; 95% KI 1,54-59,3) assoziiert.

**Sonstige Originalarbeiten:** Eine monozentrische Studie an 66 Patienten mit hochgradiger symptomatischer Carotisstenose untersuchte den Stellenwert von Plaquehämorrhagien mittels MRT für das Auftreten von Rezidivischämien während eines kurzen Zeitintervalls von im Median 33,5 Tagen. Der Nachweis von Plaquehämorrhagien war mit einem 4,8-fach erhöhten Risiko für eine Rezidivischämie assoziiert (95% KI 1,1-20,9)<sup>10</sup>.

Eine Subgruppenanalyse der NASCET Studie an 2.618 Patienten ergab, dass der Nachweis einer Leukoaraiose (LA) mittels Computertomographie mit einem erhöhten Rezidivrisiko für einen Schlaganfall während einer 3-jährigen Nachbeobachtungszeit bei den konservativ behandelten Patienten assoziiert war (3-Jahres Risiko: keine LA: 20,2%; umschriebene LA: 27,3%; ausgedehnte LA: 33,6%)<sup>16</sup>.

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

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

Keine Empfehlungen bzw. nicht anwendbar (s.a.2.3). Der Hintergrundtext wurde mit starkem Konsens abgestimmt

### 6.5.1 **Literatur (Leitlinien, Reviews, Studien), Bewertung der Evidenz und offene Fragen**

**Leitliniensynopse:** keine Angaben in den aktuellen LL.

**Systematische Reviews und randomisierte Studien:** keine

**Sonstige Originalarbeiten:** Eine Analyse der NASCET-Daten von 544 Patienten ergab den Nachweis eines kontralateralen Verschlusses bei 63 Patienten. Über einen Verlaufszeitraum von 58 Monaten ergab sich eine Schlaganfallrate von 2% nach 1 Jahr und 4% nach 3, 5 und 10 Jahren<sup>17</sup>. Kleinere monozentrische Untersuchungen ergaben für den akuten Carotisverschluss Risiken zwischen 1,5% und 15% für das Auftreten eines Schlaganfalls<sup>18</sup>. Kleine Beobachtungsstudien mit heterogenen Patientenkollektiven weisen darauf hin, dass das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis bei chronischem Verschluss der A. carotis geringer ist als bei hochgradiger Carotisstenose.

**Bewertung der Evidenz:** nicht anwendbar

**Methodenkritik/offene Fragen:** Es existieren nur kleinere, z.T. heterogene Studien mit unterschiedlichsten Einschlusskriterien und Patientenkollektiven. Hinsichtlich der Häufigkeit eines akuten Carotisverschlusses existieren nur kleine Studien mit sehr heterogenen Risikoangaben.

## 7 Symptome und Diagnostik von Carotisstenosen

**Autoren:** Peter Ringleb (DGN), Michael Görtler (DEGUM), Darius Günther Nabavi (DSG/SDSH), Christian Arning (DEGUM), Dirk Sander (DGN), Hans-Henning Eckstein (DGG), Andreas Kühnl (DGG), Joachim Berkefeld (DGNR), Roland Diel (Gesundheitsamt Hamburg-Harburg), Arndt Dörfler (DGNR), Ina Kopp (AWMF-IMWi), Ralf Langhoff (DGA), Holger Lawall (DGA), Martin Storck (DGG)

### 7.1 Definition der asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenose

#### 7.1.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	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	GCP	-
B	Eine Stenose wird als asymptomatisch klassifiziert, wenn in den vergangenen 6 Monaten keine stenose-assoziierten Symptome aufgetreten sind	GCP	-
C	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 nur für klinisch symptomatische Stenosen vorhandenen Studien basierten Therapieevidenzen sind auf diese Patienten allerdings nicht anwendbar	GCP	-
D	Auch wenn ein carotis-bedingter Hirninfarkt zu einer stärkeren Behinderung geführt hat, wird die Stenose als symptomatisch bezeichnet	GCP	-
E	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	-
F	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	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse:** Zur Frage der Zuordnung klinischer Symptome zur Carotisstrombahn enthalten bisher existierende LL keine Angaben. Die Differenzierung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Carotisstenose erfolgt in den einzelnen LL wie folgt.

Asymptomatisch:

European Society for Vascular Surgery, 2009<sup>19</sup>: Wenn nicht symptomatisch.

Symptomatisch:

Neuseeland, 2006<sup>20</sup>: TIA oder ischämischer Schlaganfall im Versorgungsgebiet der betreffenden Arterie.

European Society for Vascular Surgery, 2009<sup>19</sup>: Wenn eine TIA im ipsilateralen Carotisstromgebiet oder ein nicht-behindernder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate stattgefunden hat

Im aktuellsten Cochrane-Review<sup>21</sup> wird folgende Definition gegeben: „symptomatic patients, that is, those with a history of cerebral ischaemic events in the territory of a stenosed carotid artery.“ Außerdem werden die Kriterien von ECST und NASCET wiedergegeben.

Auch für die Fragen, wer die Differenzierung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose vornehmen soll, ob es notwendig ist, zwischen emboligener und hämodynamisch relevanter Stenose zu differenzieren und zur Bedeutung des Zeitintervalls zwischen klinischer Symptomatik und Untersuchung bei der Definition einer symptomatischen Stenose, gibt es in den bisherigen Leitlinien keine Angaben.

**Systematische Reviews/RCTs:** Die Cochrane-Collaboration hat asymptomatische Carotisstenosen in einem Review im Jahr 2004 folgendermaßen definiert: “patients with no history at all of cerebrovascular symptoms, remote (more than six months) carotid territory symptoms, prior symptoms in the vertebrobasilar circulation, and prior carotid territory symptoms or a history of CEA on the contralateral side were deemed asymptomatic”<sup>22</sup>. Symptomatische Stenosen wurden in einem SR zu symptomatischen Stenosen im Jahr 2004 definiert als: “patients with carotid stenosis and recent transient ischaemic attacks or minor ischaemic strokes in the territory of that artery”<sup>14</sup>.

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

Asymptomatisch

In die VA-Studie wurden Patienten mit einer >50%igen Stenose eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit „previous cerebral infarction, previous endarterectomy with restenosis, previous extracranial-to-intracranial bypass“. Ein Zeitrahmen ist nicht erwähnt<sup>23</sup>. Auch aus ACAS wurden ohne Nennung eines Zeitrahmens Patienten ausgeschlossen, die „cerebrovascular events in the distribution of the study carotid artery or in that of the vertebrobasilar arterial system“ hatten<sup>24</sup>. In ACST waren Patienten eingeschlossen mit einer Stenose mit „this stenosis had not caused any stroke, transient cerebral ischaemia, or other relevant neurological symptoms in the past 6 months“. Diese Entscheidung war vom lokalen Neurologen getroffen worden: „The local collaborating neurologist or stroke doctor was asked to confirm that every patient had no history of disabling stroke and had been neurologically asymptomatic for at least the past 6 months (although patients with minor neurological signs were still eligible provided there were no neurological symptoms in response to specific questioning)”<sup>25</sup>.

Symptomatisch: siehe auch Tabelle 31

European Carotid Surgery Trial, ECST, 1998<sup>26</sup>: “ischaemic cerebrovascular event (TIA, retinal infarction or nondisabling ischaemic stroke) ipsilateral to carotid stenosis, within 6 months of randomization”.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET, 1991<sup>27</sup>: “ischaemic cerebrovascular event (TIA, transient monocular blindness or minor nondisabling ischaemic stroke) ipsilateral to carotid stenosis, within 4 months of randomization”.

Veteran Affairs Trial No. 309, 1991<sup>28</sup>: “ischaemic cerebrovascular event (TIA, transient monocular blindness or small completed stroke) ipsilateral to carotid stenosis, within 4 months of randomization”.

Weder für die Frage, wer die Differenzierung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose vornehmen soll noch für die Frage der Notwendigkeit der Differenzierung zwischen emboligener und hämodynamisch relevanter Stenose konnten randomisierte Studien oder systematische Übersichtsarbeiten gefunden werden.

Nach der zuvor angegebenen Definition symptomatischer Stenosen war in den relevanten CEA-Studien meist ein Zeitintervall von vier bis sechs Monaten definiert worden<sup>25-27</sup>. RCTs verschiedener Intervalllängen existieren nicht.

**Weitere Originalarbeiten:** Keine berücksichtigt.

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

Die klinische Symptomatik hat auch eine wesentliche Rolle bei den Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien zur Behandlung von Carotisstenosen. Die Unterscheidung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose beruht im Wesentlichen auf den prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien der RCTS zur Evaluation der CEA im Vergleich zu einer rein konservativen Behandlung. Die Studien zur CEA asymptomatischer Stenosen verwendeten gering voneinander abweichende Definitionen: In die VA-Studie wurden Patienten mit einer >50%igen Stenose eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit früheren Hirninfarkten, früherer CEA mit Restenosen oder extra-intracraniellem Bypass; ein Zeitrahmen in dem es keine carotis-assoziierten Symptome gegeben haben durfte ist nicht erwähnt<sup>23</sup>. Auch aus ACAS wurden ohne Nennung eines Zeitrahmens Patienten ausgeschlossen, die zerebrovaskuläre Ereignisse im Versorgungsgebiet der in der Studie behandelten A. carotis interna hatten<sup>24</sup>. In ACST wurden Patienten mit einer Stenose eingeschlossen, die weder einen behindernden Schlaganfall, eine TIA oder andere relevante neurologische Symptome in den letzten 6 Monaten verursacht hatte. Diese Entscheidung war vom lokalen Neurologen getroffen worden<sup>29</sup>. Die großen RCTS zur Evaluierung der CEA bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose schlossen Patienten ein, die kürzlich ein neurologisches Ereignis im Versorgungsgebiet der stenosierten A. carotis interna hatten; solche Ereignisse konnten nicht-behindernde Schlaganfälle, TIAs oder retinale Ischämien sein<sup>26,27</sup>. Zur Qualifizierung für ECST musste sich dieses Ereignis innerhalb der vergangenen sechs Monate ereignet haben, für NASCET und die VA-Studie war ein Zeitraum von vier Monaten definiert worden. Anzumerken sei hier, dass für diese Studien eine TIA noch als ein fokales neurologisches Symptom von bis zu 24 Stunden Dauer definiert worden war. In den letzten Jahren wurden allerdings zunehmende Kenntnisse über Pathophysiologie und Verlauf von TIAs gewonnen. Die American Stroke Association (ASA) empfiehlt daher, eine TIA zu definieren als eine vorübergehende Episode neurologischer Symptomatik hervorgerufen durch eine fokale zerebrale, spinale oder retinale Ischämie ohne Nachweis eines Infarktes<sup>30</sup>. Eine zeitliche Begrenzung der Symptomdauer für die Definition wird explizit nicht mehr verwendet. Patienten, die trotz klinisch flüchtiger Symptomatik in der Bildgebung einen nachweisbaren Infarkt haben, werden als Hirninfarktpatienten gewertet. Bisher gibt es keine Studien, die das Rezidivrisiko symptomatischer Carotisstenosen nach TIA in Abhängigkeit vom Nachweis zerebraler Infarkte in der Schnittbildgebung untersucht haben; dies gilt gleichermaßen für Risiko und Effektivität der Behandlung mittels CEA oder CAS bei diesen Patientengruppen.

Die Notwendigkeit zur Differenzierung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose beruht auf dem unterschiedlichen Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses und auf dem unterschiedlich hohen Behandlungsrisiko. Carotisstenosen, die bereits zu einem zerebrovaskulären Ereignis geführt haben, weisen ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko auf. Die wesentlichen Methoden zur Differenzierung zwischen asymptomatischen und symptomatischen Stenosen sind eine ausführliche Anamnese und die klinisch neurologische Untersuchung. Mittels CCT und MRT können bei zahlreichen Patienten mit nach klinischen Kriterien asymptomatischer Carotisstenose zerebrale Läsionen nachgewiesen werden, sog. „stumme“ Infarkte. Einerseits liegen Hinweise vor, dass solche stummen Infarkte ein unabhängiger Risikofaktor für künftige zerebrovaskuläre Ereignisse sind<sup>31</sup>. Auf der anderen Seite besteht beim Nachweis solcher stummer Ischämien häufig die Schwierigkeit, dass das Infarktalter nicht genau angegeben werden kann. Einen möglichen Ausweg stellen

diffusionsgewichtete Sequenzen in der Kernspintomografie dar, mit denen es zumindest in der Subakutphase (7-14 Tage) möglich ist, das Infarktalter einzuordnen<sup>32</sup>. Auch wenn es keine RCTs zur Behandlung von Patienten mit klinisch stummen carotis-bedingten Hirninfarkten gibt, ist es pathophysiologisch plausibel, nachweislich frische morphologische Veränderungen nicht anders zu bewerten als eine kürzliche klinische Symptomatik. Nach der zuvor angegebenen Definition symptomatischer Stenosen war in den relevanten Studien meist ein Zeitintervall von vier bis sechs Monaten definiert worden. Die Rationale eine in der Vergangenheit symptomatische Stenose nach einer bestimmten Zeitperiode wieder als asymptomatisch zu bezeichnen, basiert auf der Beobachtung eines mit der Zeit abnehmenden Rezidivrisikos. In der Oxford-Vascular Studie lag das Rezidivrisiko symptomatischer Stenosen  $\geq 50\%$ <sup>NASCET</sup> innerhalb von 14 Tagen bei 21%, innerhalb von 30 Tagen bei 28% und innerhalb von 12 Wochen bei 32%<sup>33</sup>. Auch in den konservativ behandelten Subgruppen aus ECST und NASCET kann ein solcher Zeiteffekt nachgewiesen werden; das Rezidivrisiko betrug im ersten Monat ca. 10%, im ersten Jahr 25%, im zweiten Jahr 5% und dann jährlich 2%<sup>34</sup>. Diese Kriterien, z.B. in Bezug auf die Definition zeitlicher Größen, sind jedoch nicht studienmäßig miteinander verglichen worden. Daher sind auch die diesbezüglichen Empfehlungen als GCP anzusehen.

Arteriosklerotische Stenosen führen zumeist durch arterio-arterielle Embolie zu einem Hirninfarkt, echte hämodynamische Infarkte sind seltener (5-8% der Fälle)<sup>35</sup>. Durch konservative Therapiemaßnahmen (Thrombozytenfunktionshemmer, Statine, Antihypertensiva) kann hauptsächlich das Embolierisiko gesenkt werden. Es gibt keine studienbelegten Hinweise, dass das Behandlungsrisiko signifikant davon abhängt, ob eine Stenose durch eine Embolie oder eine Minderung des zerebralen Perfusionsdruckes symptomatisch war.

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

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

### 7.2.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Zur Quantifizierung der klinisch neurologischen Symptome sollte eine etablierte Schlaganfall-Skala verwendet werden. Zu empfehlen sind die NIH-Stroke Scale oder die European Stroke Scale. Um die aus einem Schlaganfall resultierende Behinderung zu quantifizieren, sollte die modifizierte Rankin Skala verwendet werden. Zur Beschreibung des (pflegerischen) Betreuungsaufwandes ist der Barthel-Index etabliert	GCP	-

\*Grad der Empfehlung: GCP = good clinical practise/klinischer Konsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

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

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

**Weitere Originalarbeiten:** keine berücksichtigt.

**Bewertung der Evidenz:** Schweregrad und Auswirkung eines Schlaganfalls auf das tägliche Leben können anhand verschiedener Schlaganfallskalen semiquantitativ erfasst werden. Grundsätzlich kann zwischen Skalen unterschieden werden, die die neurologischen Symptome erfassen und solche, die das Ausmaß der Behinderung angeben. Es gibt keine Studien, die speziell bei Patienten mit Carotisstenosen die Anwendbarkeit neurologischer Skalen untersucht hat. Im klinischen Alltag hat sich in der Neurologie die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) durchgesetzt, um die neurologischen Symptome von Schlaganfallpatienten zu erfassen. Diese Skala eignet sich vor allem zur Quantifizierung von Symptomen in der die Carotisstrombahn da sie Schwächen bei der Graduierung von Symptomen der vertebrobasilären Zirkulation hat. Nach Schulung mittels Video oder Internet<sup>36</sup> ist die NIHSS einfach und valide anzuwenden, es existieren gute Formblätter zur Dokumentation. Weitere symptomorientierte Skalen wie die Scandinavian Stroke Scale oder die European Stroke Scale werden seltener eingesetzt, obwohl Reliabilität und Validität vergleichbar sind.

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

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

**Methodenkritik/offene Fragen:** Es erscheint fraglich, ob die Wissenslücke, ob bestimmte Schlaganfallskalen bei Patienten mit Carotisstenose besser geeignet sind als andere, geschlossen werden sollte.

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

#### 7.3.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Die Auskultation der A. carotis ist zur Stenosedetektion nicht geeignet	↓	2
B	Bei V.a. Carotisstenose soll eine Dopplersonographie oder farbkodierte Duplexsonographie in der Hand eines erfahrenen Untersuchers erfolgen	↑↑	1
C	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	-
D	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	-
E	Bei Angabe des Ausmaßes einer Carotisstenose ist das diagnostische Verfahren und die zur Quantifizierung verwendete Stenosedefinition (vorzugsweise NASCET) anzugeben.	GCP	-
F	Sind Kontrolluntersuchungen geplant, sollte eine nicht-invasive Methode - in aller Regel die Duplexsonographie – angewendet werden	GCP	-
G	Von einer Zunahme des Stenoseausmaßes sollte ab einem Unterschied von ≥10% ausgegangen werden	GCP	-
H	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 diagnostischen DSA sinnvoll). Sofern gehäuft inkonklusive diagnostische Resultate beobachtet werden, ist die Methodenqualität kritisch zu prüfen	GCP	-
I	Die Ultraschalluntersuchung soll nach entsprechenden Empfehlungen der DEGUM erfolgen.	GCP	-
J	Die Angiografie soll in selektiver, intraarterieller DSA-Technik erfolgen, die Rate fokalneurologischer Komplikationen soll unter 1% betragen	GCP	-
K	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 (Anm.: Genaue Definition?) zu unterlassen	GCP	-
L	Sowohl die Detektion von Mikroemboliesignalen als auch die Bestimmung der Vasomotorenreserve können Subgruppen mit einem besonders niedrigen als auch besonders hohen Erstereignisrisiko definieren	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

#### Leitliniensynopse:

Zur Detektion von Carotisstenosen durch Auskultation gibt es in existierenden LL folgende Stellungnahmen:

*Australien, 1997*<sup>37</sup>: >10% der >50-jährigen haben ein Strömungsgeräusch (SG). Patienten mit SG haben ein jährliches Risiko vaskulärer Ereignisse um 1-2% im Vergleich zu 0,5% ohne solches. Ein SG ist somit ein nicht reliabler Faktor zur Vorhersage einer Stenose: nur 50% mit SG haben eine >70%ige Stenose, 24% der Patienten mit hochgradiger Stenose haben kein SG. Zahlreiche andere Quellen, unter anderem<sup>38</sup>.

*ESVS, 2009*<sup>19</sup>: Ein SG spricht nicht unbedingt für eine höhergradige Stenose und das Fehlen schließt eine solche nicht aus (Tabelle 17, s.a. unter<sup>39</sup>).

Zur apparativen Diagnostik von Carotisstenosen enthalten verschiedene LL Angaben.

*USA 2011*<sup>40</sup>: DUS, CTA, MRA und DSA stellen prinzipiell geeignete apparative Verfahren zur Diagnostik einer Carotisstenose dar. Asymptomatische Stenosen sollen einer DUS durch qualifizierte Untersucher in einem zertifizierten Labor zugeführt werden (Class I Empfehlung). Beim Vorliegen einer >50%igen Stenose sollte DUS wiederholt werden, um eine Progression oder Regression der Stenose zu dokumentieren. Patienten mit einem SG sollten ebenfalls mittels Ultraschall untersucht werden (Class IIa). Bei Patienten mit arteriosklerotischen Co-Morbiditäten (PAVK, KHK, Aortenaneurysma) kann eine DUS der Carotidbifurkation sinnvoll sein (Class IIb). Ein Routine DUS-Screening asymptomatischer Patienten oder von Patienten mit sonstigen nicht carotis-assoziierten neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen wird nicht empfohlen (class III). Siehe Tabelle 11.

Bei Patienten mit zerebraler oder retinaler Ischämie sollte eine nicht-invasive Diagnostik der extracraniellen A. carotis erfolgen, DUS wird bevorzugt, MRA und CTA sind angezeigt, sofern DUS nicht zur Verfügung steht oder keinen klaren Befund erbringt (Class I). Prinzipiell sollte das untersuchende Labor kontinuierlich die bildgebenden Befunde der extracraniellen Carotis miteinander abgleichen (interne Qualitätssicherung, Class I). Wenn beim Vorliegen einer zerebralen Ischämie keine extracranielle Läsion diagnostiziert werden kann, sollten mittels CTA, MRA oder selektiver DSA intracranielle Läsionen ausgeschlossen werden (Class IIa). Sollte eine Intervention der extracraniellen Carotis geplant sein (CEA oder CAS) kann eine zusätzliche Bildgebung mittels MRA, CTA oder DAS nützlich sein, um intrathorakale oder intracranielle Läsionen festzustellen (Class IIa). Eine DSA wird außerdem empfohlen, wenn bei symptomatischen Patienten die nicht-invasive Diagnostik widersprüchlich ist oder nicht adäquat zur Verfügung steht (Class IIa). Eine kontrastmittel-verstärkte (ce) -MRA ist sinnvoll bei niereninsuffizienten Patienten mit symptomatischer Carotisstenose oder massiver Verkalkung (Class IIa). CTA ist nützlich bei Patienten mit Klaustrophobie, Herzschrittmachern u.a. (Class IIa). Im Falle eines V.a. auf einen Verschluss der A.carotis interna in DUS, MRA oder CTA, kann bei symptomatischen Patienten eine DSA nützlich sein, um ein Restlumen vor einer evtl. CEA/CAS zu diagnostizieren (Class IIb).

*European Society for Cardiology (ESC) 2011*<sup>41</sup>: DUS, CTA und/oder MRA werden auf höchstem Niveau empfohlen zur Evaluation einer Carotisstenose (Class I, LoE A). Dabei gilt DUS als wichtigster Schritt bei der Erstdiagnostik. Zur Verbesserung der Diagnostik vor einer Revaskularisierung wird vorgeschlagen, zwei bildgebende Verfahren anzuwenden. Eine DSA kommt bei widersprüchlichen Ergebnissen der vorherigen Untersuchungen in Betracht. Siehe Tabelle 13.

*Society for Vascular Surgery (SVS) 2011*<sup>42</sup>: Für alle Patienten mit Symptomen im Versorgungsgebiet der A.carotis interna wird eine starke Empfehlung für eine Bildgebung der Carotidbifurkation gegeben (Grad 1, LoE A). Dies gilt insbesondere für Patienten mit AF, nachgewiesener retinaler Embolisation (Fundoskopie) und klinisch stummen Hirninfarkten (Grad 1, LoE A). Siehe Tabelle 14. Zur Wahl des diagnostischen Verfahrens s. Kap. 7.5.2..

Zur Verlaufsbeobachtung nach CEA oder CAS oder geringgradiger kontralateraler Stenose empfiehlt die SVS: innerhalb von 30 Tagen soll nach einer CEA eine DUS erfolgen. Beim Nachweis einer >50%igen Residualstenose sind weitere Kontroll-Untersuchungen angezeigt. Bei normalem DUS-Befund und CEA mit Direktnaht sind Nachuntersuchungen angezeigt, zur Detektion einer Rezidivstenose, nach Patchplastik oder Eversions-TEA können Nachuntersuchungen sinnvoll sein, sofern der Patient multiple RF aufweist, die eine Progression der Arteriosklerose vermuten lassen. Die Datenlage zu Kontroll-US nach CAS ist unzureichend (Grad 2, LoE C). Die SVS hat aufgrund einer nicht eindeutigen Datenlage keine Empfehlungen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen angegeben, DUS wird empfohlen, da risikoarm. Im Falle einer kontralateralen  $\geq 50\%$ igen Stenose sollen ebenfalls Kontroll-Untersuchungen erfolgen, bei multiplen RF auch bei niedrigerem Stenosegrad. Die Wahrscheinlichkeit einer Progression der Stenose ist dabei abhängig vom initialen Stenosegrad (Grad 2, LoE C).

Auch für die kontralaterale Stenose wurden keine Intervalle angegeben, DUS wird empfohlen, da risikoarm. Siehe Tabelle 14

*Australien 2010*<sup>43</sup>: DUS, CTA, MRA und DSA sind geeignet; Auswahl gemäß Verfügbarkeit, lokaler Qualifizierung, Patientenwunsch und Kosten. Prinzipiell wird beim V.a. auf das Vorliegen einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie eine nicht-invasive Diagnostik (MRA, CTA, DUS) empfohlen, wobei der kontrastmittelverstärkten MRA (ce-MRA) die größte Genauigkeit zugesprochen wird. Bei 50-70%igen Stenosen wird die nicht-invasive Diagnostik als weniger genau eingeschätzt (Grad B). Siehe Tabelle 15.

*Intercollegiate Stroke Working Party, United Kingdom, 2008*<sup>44</sup>: DUS sollte bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen eine CEA geplant ist. Bestätigt werden sollte das Ergebnis mit einer MRA oder einer unabhängigen Dopplersonographie (Grad B, Tabelle 18)

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN, 2008*<sup>45</sup>: Alle Patienten mit TIA oder Hirninfarkt sollten eine Schnittbildgebung des Gehirns erhalten. Die Methodenwahl ist dabei abhängig von klinischen Umständen und Verfügbarkeit. Für Patienten mit 70-99%igen<sup>NASCET</sup> Stenosen sind DUS, CTA, MRA und ce-MRA gut, für 50-69%ige Stenosen nicht immer. Ce-MRA ist die beste Methode. Siehe Tabelle 22.

*AHA, 2009*<sup>30</sup>: Die systematische Übersichtsarbeit von Wardlaw 2006<sup>46</sup> wird zitiert, an erster Stelle sollten nicht-invasive Methoden stehen, in Abhängigkeit von lokaler Verfügbarkeit und Expertise (Class II). Vor einer CEA werden zwei unabhängige Verfahren empfohlen.

Im Falle divergenter Befunde wird in den verschiedenen LL (Australien 1997<sup>37</sup>, AHA 2009, ESO 2008<sup>47</sup>) als Goldstandard eine DSA empfohlen. Australien (1997<sup>37</sup>) „catheter angiography is still the “gold standard” for measuring carotid stenosis.“ Zur Durchführungsqualität des Ultraschalldiagnostik empfiehlt die australische LL (1997) und die US LL, die apparative Ausrüstung regelmäßig zu warten und die Untersucher zu trainieren und zu und evaluieren. Die Ergebnisse von DUS und MRA sollten prospektiv verglichen werden und falls vorhanden mit der DSA verglichen werden sowohl lokal als auch national. Eine ähnliche Empfehlung macht diese Leitlinie auch zu den anderen Techniken: „Die Ergebnis der MRA sollte prospektiv mit der DSA verglichen werden falls diese durchgeführt wurde. Ärzte, die angiographieren sollten ihre Komplikationsrate lokal berichten, sie sollte in Bezug auf persistierende Defizite <1% betragen“

Zur Bewertung einer Stenoseprogredienz enthalten die bisherigen LL keine weiteren Angaben. Zur Untersuchung auf Tandemstenosen, der Wertigkeit der Bestimmung der Vasomotorenreserve oder der Mikroembolusdetektion bei asymptomatischen Carotisstenosen liegen keine LL-Empfehlungen vor.

**Systematische Reviews/RCTs:** Zur neurologischen Bedeutung von Strömungsgeräuschen (SG) existiert ein SR/Metaanalyse aus dem Jahr 2010. Anhand von 28 Publikationen (17.913 Patienten, 67.708 Patientenjahre) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem SG über der extracraniellen Carotisbifurkation ein 4xfach erhöhtes Risiko für eine TIA (risk ratio 4,00; 95% KI, 1,8-9,0, p<0.0005) sowie ein 2,5fach erhöhtes Schlaganfallrisiko (95% KI, 1,8-3,5, p<0.0005) haben. Bei Berechnung des Risikos eines zerebrovaskulären Ereignisses betrug die Wahrscheinlichkeit einer TIA bei Vorliegen eines SG 2,6 in 100 Patientenjahren (95% KI, 2,0-3,2, p<0.0005) vs. 0,9 in 100 Patientenjahren (95% KI, 0,2-1,6; p=0,02) bei fehlendem SG. Die entsprechende Schlaganfallrate betrug 1,6/100 Patientenjahre (95% KI, 1,3-1,9, p<0.0005) bzw. 1,3/100 Patientenjahre (95% KI, 0,8-1,7, p<0.0005). Die Autoren schlussfolgerten, dass das Vorliegen einer Carotis-SG mit einem erhöhten zerebrovaskulären Risiko einhergehen könnte<sup>48</sup>.

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

Zum Thema der apparativen Diagnostik existieren verschiedene SR<sup>46,50</sup>. Zur kombinierten Anwendung existiert ein älterer SR (1998)<sup>51</sup>. Zur Bewertung von Stenoseprogredienz gibt es keine SR oder RCTs. Die Notwendigkeit

der Detektion von Tandemstenosen wurde bisher nicht in SR oder RCTs untersucht. Ein SR untersuchte die Wertigkeit von Mikroemboliesignalen<sup>15</sup>.

**Weitere Originalarbeiten:** Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich, zum Teil mit prospektivem Studiendesign, mit der Wertigkeit von Strömungsgeräuschen zur Detektion relevanter Carotisstenosen<sup>48,49,52-55</sup>. Zur Wertigkeit der einzelnen apparativen Techniken (DUS, MRA, CTA, DSA) existieren zahlreiche Arbeiten; systematisch untersucht und für die Erstellung dieser LL verwendet wurden Arbeiten mit Patientenzahlen über 100<sup>56-79</sup>.

Die Progression von Carotisstenosen wurde in der Arbeit von Lewis et al. 1997 untersucht<sup>80</sup>. In allen Arbeiten, die dazu Stellung nahmen, war die digitale Subtraktions-Angiografie (DSA) Goldstandard zur Stenosequantifizierung. Drei Arbeiten wurden für die Analyse des Effektes additiver (Tandem) Stenosen ausgewertet<sup>81-83</sup>. Verschiedene Arbeiten beschäftigen sich mit Methoden zur Vasoreaktivitätsprüfung<sup>84-86</sup> der Mikroemboliedetektion Spence<sup>87-91</sup> mit dem Versuch Patientenkohorten zu beschreiben, die von einer invasiven Prävention besonders profitieren.

**Bewertung der Evidenz:** Die Auskultation der A. carotis ist häufig geübte Praxis bei der klinischen Untersuchung. Allerdings ist die Sensitivität und Spezifität zur Identifizierung von Carotisstenosen nur mäßig. Mit Ausnahme der Metaanalysen von Pickett 2008<sup>49</sup> und 2010<sup>48</sup> liegen keine weiteren qualitativ hochwertige SR oder Metaanalysen vor. Verschiedene Fall-Kontroll-Studien weisen auf eine Sensitivität um 50% hin, die Spezifität ist mit 75%-98% höher<sup>38,92</sup>. Gründe für die geringe Sensitivität sind, dass geringgradige aber auch höchstgradige Stenosen kein auskultierbares Strömungsgeräusch erzeugen, falsch positive Befunde können durch Stenosen der A. carotis externa oder durch kräftige Schilddrüsenarterien entstehen.

Zur Detektion und Quantifizierung von Carotisstenosen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: Ultraschall (US), CT-Angiografie (CTA), MR-Angiografie (MRA) ohne und mit Kontrastmittel (ce-MRA) und die selektive digitale Subtraktions-Angiografie (DSA).

Ultraschall hat den Vorteil, dass es für Patienten wie Untersucher harmlos ist, weit verbreitet, rasch verfügbar und preisgünstig ist. Die Ultraschalluntersuchung ist daher ein integraler Bestandteil der Evaluation der hirnversorgenden Arterien<sup>93</sup>. Schon mit einfachen Dopplerverfahren sind die Quantifizierung des Stenosegrades und die Lokalisation des extracraniellen Gefäßprozesses zuverlässig möglich<sup>94</sup>. Mittels B-Bild und farbkodierten Duplexverfahren kann auch die Morphologie und Ausdehnung der stenoseverursachenden Pathologie beurteilt werden. Die transcranielle Doppler/Duplexsonographie erlaubt die Beurteilung der hämodynamischen Kompensation. Zahlreiche Kriterien zur duplex-sonographischen Stenosequantifizierung sind beschrieben worden<sup>50</sup>. Grenzwerte für die einzelnen Stenosekategorien (z.B.  $\geq 70\%$  NASCET) wurden am häufigsten für die systolische Spitzengeschwindigkeit angegeben; enddiastolische Geschwindigkeit oder der Quotient aus ACI und ACC erhöhten die Trennschärfe dabei nicht. Methodisch ist die Verwendung derartiger Grenzwerte allerdings problematisch, da sie in hohem Maße von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs bestimmt werden, an dem sie ermittelt wurden. Eine Übertragung auf andere Kollektive, z.B. anderer Zentren oder spätere Untersuchungen im gleichen Zentrum, sind daher immer fehlerbehaftet<sup>95</sup>. Demgegenüber erlaubt die Kombination mehrerer Ultraschallparameter, wie sie in den deutschsprachigen Ländern in Anlehnung an eine Empfehlung der DEGUM seit Jahren etabliert ist, eine valide und direkte Abschätzung des Stenosegrades in 10%-Schritten<sup>95</sup>. Tabelle 2 zeigt synoptisch die dazu erforderlichen Ultraschallparameter, deren Kombination und die den jeweiligen Parameterkonstellationen zugeordneten Stenosegrade.

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

- Patientenbezogene Faktoren: korpulenter Hals, unbewegliche Halswirbelsäule, anatomische Normvarianten, starke Unruhe, mangelnde Compliance
- Untersucherbedingte Faktoren: Mangelnde Erfahrung, Verwechslung von Gefäßen, Verwendung schlechter Geräteeinstellungen.
- Methodenbedingte Faktoren: Verpassen der Stenose wegen hoher Kalzifizierungsanteile, Fehlinterpretation einer Pseudo-Okklusion als Verschluss, Unterschätzung des Stenoseausmaßes bei reduzierterem Herzminutenvolumen, Überschätzung des Stenoseausmaßes bei additiven kontralateralen Läsionen.

Die CT-Angiografie (CTA) mit Spiraltechnik misst den morphologischen Durchmesser der Carotisstenose und beruht daher im Gegensatz zum Ultraschall und zur MRA nicht auf einem Flussphänomen. Sie ist zwingend auf die Applikation relativ hoher Kontrastmitteldosen angewiesen und unterliegt daher Einschränkungen. Wegen

des hohen Kontrasts zwischen Gefäßlumen, Gefäßwand und umliegenden Weichteilen können mit der CTA Verschlüsse besser identifiziert werden als mit DUS oder MRA<sup>96</sup>, allerdings werden vor allem bei hohem Kalkanteil Stenosen überschätzt. Außerdem können außer mit Geräten der neuerer Generation nur kurze Gefäßabschnitte untersucht werden.

Die MR-Angiografie (MRA) stellt eine ebenfalls nicht-invasive und somit ungefährliche Methode dar. Die Artefaktanfälligkeit durch Knochen und Luft ist geringer als bei der CTA und sie ist weniger untersucherabhängig als der Ultraschall<sup>97,98</sup>. Allerdings können Bewegungs- und Schluckartefakte die Bildqualität negativ beeinflussen und sie ist bei Patienten mit Herzschrittmacher kontraindiziert. Die räumliche Auflösung ist limitiert und sowohl Ausmaß als auch Länge der Stenose können überschätzt werden. Durch Einführung kontrastmittelverstärkter Techniken konnte die Aussagekraft gesteigert werden<sup>56,99</sup>. Die MRA ist verhältnismäßig teuer, noch nicht flächendeckend in der klinischen Routine verfügbar und wird von bis zu 10% aller Menschen wegen Platzangst nicht toleriert.

Die selektive digitale Subtraktions-Angiografie (DSA) ist eine invasive, ebenfalls kontrastmittelabhängige Technik mit der Carotisstenosen mit hoher Reliabilität detektiert werden können. Das Risiko der rein diagnostischen Angiografie ist nicht zu vernachlässigen und beträgt bei selektiver DSA bis zu 1%<sup>24,100</sup>. Die apparative Gefäßdiagnostik soll valide und reliabel die Einteilung einer Stenose nach einem etablierten Stenosemaß (siehe Kapitel 7.3) ermöglichen. Neben der Einteilung in die Gruppen geringgradig (<50%<sup>NASCET</sup>), mäßiggradig (50-69%<sup>NASCET</sup>) und hochgradig (70-99%<sup>NASCET</sup>) muss auch die sichere Detektion von kompletten Verschlüssen möglich sein.

Es gibt zahlreiche Studien, die diese Methoden in Bezug auf die geforderte diagnostische Sicherheit vergleichen. Ein SR fasst 41 Studien bei 2.541 Patienten mit 4.876 Carotisstenosen zusammen<sup>46</sup>. Als Goldstandard war jeweils die DSA gewählt. Dieser SR deutet an, dass Ultraschall, CTA, native MRA und CE-MRA eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik hochgradiger (70-99%<sup>NASCET</sup>) Carotisstenosen haben. Die CE-MRA ist nach dieser Analyse etwas sensitiver (0,94; 95%CI 0,88–0,97) und spezifischer (0,93; 95% CI 0,89–0,96) als die Dopplersonographie (Sensitivität 0,89; Spezifität 0,84), native MRA (Sensitivität 0,88; Spezifität 0,84) und CTA (Sensitivität 0,76; Spezifität 0,94). Für mäßiggradige 50-69%<sup>NASCET</sup>ige Stenosen sind weniger Daten publiziert; Sensitivität und Spezifität der Verfahren ist deutlich schlechter. Auch für die Kombination verschiedener Verfahren sind keine validen Daten publiziert. Diese systematische Übersicht zeigte auch, dass es zwischen den einzelnen Studien deutliche Inhomogenitäten gibt, was u.a. als Hinweise auf einen Publikations-Bias gewertet wurden.

Systematische Arbeiten zur Bestimmung der in Bezug auf Schlaganfallprävention optimalen Methodik zur Quantifizierung von Carotisstenosen liegen nicht vor. In der NASCET Studie wurde mittels Angiografie das sog. distale Stenosemaß bestimmt. Hierfür wird auf der Projektion mit der größten Querschnittsreduktion die Länge des Restlumens mit dem Durchmesser der A. carotis interna distal der Stenose verglichen. In der ECST-Studie wurde hingegen durch Vergleich des Stenosemaximums mit der Ausdehnung der A. carotis interna in Höhe der Stenose das lokale Stenosemaß ermittelt (siehe Abbildung 2). Verschiedene Formeln zur Umrechnung der beiden Stenosemaße wurden beschrieben. Nach Rothwell et al. gilt folgende Formel:  $ECST\% = (NASCET\% \times 0,6) + 40\%$ <sup>34,101</sup>; Nicolaidis et al. schlagen folgende Formel vor:  $ECST\% = (NASCET\% \times 0,57) + 43\%$ <sup>102</sup>. Tabelle 1 beschreibt die – nur geringen - Unterschiede zwischen beiden Formeln.

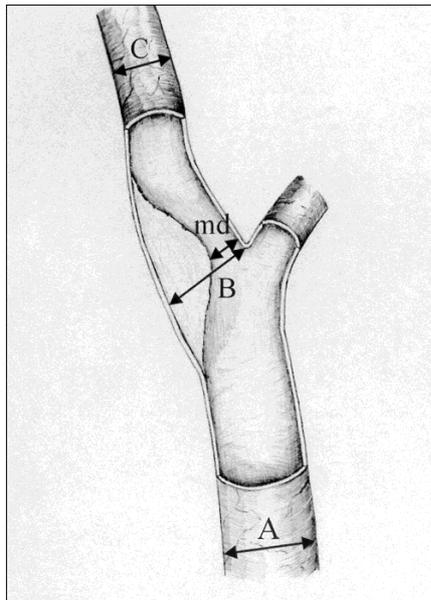


Abbildung 2: Angiografische Verfahren zur Quantifizierung von Carotisstenosen ( $NASCET = (1 - md/C) \times 100\%$  und  $ECST = (1 - md/B) \times 100\%$ )

Tabelle 1: Umrechnung von distalem (NASCET) zu lokalem (ECST) Stenosemaß gemäß den Formeln nach Rothwell und Nicolaidis.

NASCET%	ECST%-Rothwell $[N \times 0,6 + 40\%]$	ECST%-Nicolaidis $[N \times 0,57 + 43\%]$
30	58	60
40	64	66
50	70	72
60	76	77
70	82	83
80	88	89
90	94	94
100	100	100

**Tabelle 2: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktualisierten DEGUM Kriterien Abkürzungen: ACA: A. cerebri anterior. ACC: A. carotis communis. ACI: A. carotis interna.**

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

**Anmerkungen:**

Stenosegrad nach NASCET [%]: die Zahlenangaben betreffen jeweils einen 10%-Bereich ( $\pm 5\%$ ).

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

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

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

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

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

Sowohl das Stenosemaß nach NASCET als auch das nach ECST ist gebräuchlich, die meisten LL empfehlen jedoch die Verwendung des NASCET-Maßes, da hierauf die Empfehlungen zur operativen Behandlung beruhen (Tabelle 16)<sup>47</sup>. Beide Stenosegraduierungen bedienen sich der auf zweidimensionalen Angiografiebildern gemessenen Gefäßdurchmesser und der daraus berechneten maximalen Durchmesserreduktion. Es ist daher unabdingbar für eine methodenübergreifende einheitliche Angabe des Stenosegrades, dass die Befundkonstellation nicht-invasiver und hier vor allem sonographischer Untersuchungen vom Untersucher in das Graduierungssystem der Durchmesserreduktion transferiert wird (siehe hierzu auch Tabelle 2).

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

Studien oder SR zur Detektion einer Progression der Carotisstenose liegen nicht vor. In einer Längsschnittstudie mit 715 Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose wurden die Stenosen auf der Basis zuvor validierter duplex-sonographischer Kriterien in fünf Gruppen eingeordnet (0-15%, 16-49%, 50-79%, 80-99%, 100%). Als Progression wurde ein Wechsel in eine höhere Gruppe, sowie Erreichen der Gruppen 3 oder 4 definiert. Über einen mittleren Zeitraum von im Mittel 3,2 Jahren wiesen 21,3% der Studienteilnehmer eine so definierte Stenosenprogression auf. In dieser Studie hatten nur Patienten mit einem Progress zu einer wenigstens 80%igen Stenose ein im Vergleich zu den übrigen Patienten signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (OR 3,0; 95%CI 1,3-6,7)<sup>80</sup>.

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

- *Strategie A:* Keine weitere Diagnostik, wenn duplex-sonographisch eine 70-99% oder 50-69% Stenose detektiert wurde. Dies setzt voraus, dass die sonographische Stenosegradbestimmung von einem Ultraschalluntersucher mit hoher Qualifizierung vorgenommen wurde und dass zur Quantifizierung in Anlehnung an die Empfehlung der DEGUM eine Kombination mehrerer Ultraschallparameter herangezogen wurde (siehe Tabelle 2).
- *Strategie B:* Keine weitere Diagnostik, wenn duplex-sonographisch unter ausschließlicher Verwendung eines Grenzwertes der systolischen Spitzengeschwindigkeit zur Stenosekategorisierung eine 70-99% Stenose detektiert wurde, da auch bei diesem sonographischen Vorgehen die farbkodierte Duplexsonographie eine ausreichende Sensitivität und Spezifität für hochgradige Stenosen besitzt<sup>46,103</sup>. Wegen der bei diesem Vorgehen geringeren diagnostischen Sicherheit der Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit 50-69% Durchführung einer additiven ce-MRA, ersatzweise CTA und wenn hieraus eine diskrepante Einschätzung resultiert, eine DSA
- *Strategie C:* DSA bei allen Patienten, bei denen der unter ausschließlicher Verwendung eines Grenzwertes der systolischen Spitzengeschwindigkeit durchgeführte Duplex eine Stenose  $\geq 50\%$  ergeben hat.
- *Strategie D:* Keine weitere Diagnostik, wenn unter ausschließlicher Verwendung eines Grenzwertes der systolischen Spitzengeschwindigkeit zur Stenosekategorisierung im Duplexbefund eine 70-99% Stenose vorliegt und DSA bei Patienten mit 50-69% Stenose.

In Abhängigkeit von der Erfahrung der Untersucher und der Verfügbarkeit der Methoden kann jede Strategie empfohlen werden. In Anbetracht der Invasivität der DSA mit einem geringen, aber nicht vernachlässigbaren Risiko sollten Strategien mit einem späten Einsatz der DSA bevorzugt werden.

Gelegentlich führen diese Verfahren zu unterschiedlicher Einordnung. Wurde eine diagnostische Strategie mit zwei unabhängigen Verfahren gewählt, die unterschiedliche Ergebnisse erbracht haben, besteht nach dem Versuch der Klärung der diskrepanten methodischen Untersuchungsbefunde die Option der Durchführung einer dritten Methode. Steht (neuro)radiologische Kompetenz mit hoher Durchführungsqualität zur Verfügung, ist eine der möglichen Optionen die frühzeitige Durchführung einer DSA. Dies auch, da die DSA in nahezu allen diagnostischen Studien als Goldstandard gilt, obwohl sie ein geringes Risiko hat. Für eine suffiziente angiografische Diagnostik ist die Darstellung der A. carotis ist mindestens drei Ebenen zu fordern; zu diesem Schluss kam zumindest die australische Leitlinie<sup>37</sup>. Es ist darauf zu achten, dass die Durchführungsqualität unabhängig überwacht ist. Außerdem sollte durch eine interdisziplinäre Abstimmung die Ursache der Befunddiskrepanz ermittelt werden.

Limitierender Faktor jeder sonographischen Untersuchung ist ihre starke Abhängigkeit von Ausbildungsstand und Erfahrung des Untersuchers. Die Ultraschallausrüstung sollte technisch in Ordnung sein und dem Stand der Zeit entsprechen. Zwar hat sich mit der Entwicklung und Verbreitung der Farbduplex-Sonographie die Untersuchungstechnik verbessert und wohl auch vereinfacht, doch dies kann nicht die Kenntnis der physikalischen und physiologischen Grundlagen sowie die Fertigkeit mit dem Umgang der Schallsonde ersetzen. Daher ist für die qualitativ hochwertige Anwendung des Ultraschalls eine erhebliche Einarbeitungszeit und kontinuierliche Durchführung auch bei pathologischen Befunden erforderlich. Die in Deutschland von der Ultraschallvereinbarung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung genannten 200 Doppler- und Duplexuntersuchungen der hirnversorgenden Arterien stellen nur eine Mindestanforderung dar, und es gilt nach wie vor eine Zahl von etwa 1000 Untersuchungen, ab der ein suffizienter Qualitätsstandard erreicht wird. Außerdem sollte die Durchführung der Methode den Institutionen vorbehalten bleiben, die mit einer jährlichen Mindestzahl von 400 Untersuchungen hirnversorgender Arterien ein Minimum an Training anbieten können<sup>104</sup>.

Ultraschall-Ergebnisse sollten prospektiv mit anderen Techniken verglichen werden, wenn diese durchgeführt worden sind. Für klinische Studien sind darüber hinaus zentralisierte Trainings empfohlen<sup>105 105105105105 (105)</sup><sup>104</sup>.

Das Risiko eines bleibenden neurologischen Defizits in der Folge einer diagnostischen zerebralen Angiografie ist nicht unerheblich und beträgt zwischen 0,3 und 5,7%. Patienten mit symptomatischer Stenose haben ein 2-3fach erhöhtes Risiko gegenüber asymptomatischen Patienten. Hinzu kommt für alle Patienten das Risiko eines vorübergehenden neurologischen Defizits, das ca. 2-3 mal höher als das für ein bleibendes Defizit ist. Erfahrene Untersucher haben bis zu 6mal niedrigere Komplikationsraten als unerfahrene. Analysen der Lernkurven deuten an, dass etwa 200 Untersuchungen notwendig sind, um eine ausreichend niedrige Komplikationsrate zu erzielen<sup>106</sup>.

Arteriosklerotische Veränderungen sind oft nicht nur auf die Carotisbifurkation beschränkt. Auch weiter proximal, dann zumeist am Abgang der ACC, oder weiter distal im Bereich des Carotissiphon oder der intracraniellen Strombahn sind arteriosklerotische Veränderungen häufig. Die Rationale nach einer additiven

Stenose (Tandem-Stenose) der A. carotis bei Vorliegen einer bifurkationsnahen Carotisstenose zu suchen, liegt darin, dass die alleinige Behandlung der Bifurkationsstenose keinen ausreichend präventiven Effekt haben könnte. Zur Häufigkeit solcher Tandemstenosen existieren wenig systematische Arbeiten. In einer retrospektiven Studie fanden Rouleau bei 672 Patienten mit >70%iger Bifurkationsstenose in 2,1% der Fälle eine >50%ige ACC- und in 7,7% eine > 50%ige Siphon- oder Mediastenose<sup>83</sup>. Noch weniger gute Daten liegen zur Bedeutung solcher Tandemstenosen vor. In der gleichen Arbeit berichteten Rouleau et al., dass in nur einem Fall wegen der Tandemstenose die ursprünglich geplante CEA nicht durchgeführt wurde. Aus der NASCET-Studie wurden Patienten mit höhergradiger additiver intracranieller Stenose ausgeschlossen. Dennoch wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit additiver intracranieller Arteriosklerose publiziert, in die weit überwiegend (99,5%) Patient mit <50%igen intracraniellen Stenosen eingeschlossen wurden<sup>81</sup>. Es fand sich eine Risikoerhöhung bei konservativer Therapie in Abhängigkeit des Ausmaßes der extracraniellen Stenose; dieser Zusammenhang bestand nicht bei den operativ behandelten Patienten. Die Gruppe mit hochgradiger extracranieller Stenose und gleichzeitig intracranieller Stenose hatte einen besonders hohen Benefit von der CEA mit einer NNT von 3 ohne erhöhtes OP-Risiko (6,7% vs. 6,1%). Zu einem anderen Ergebnis bezüglich des operativen Risikos kam eine von Rothwell durchgeführte Auswertung. In einer Metaanalyse von fünf Studien unter Einschluss der ECST war das perioperative Mortalitäts- und Schlaganfallrisiko bei Vorhandensein einer additiven intracraniellen Stenose um den Faktor 1,56 (95%CI 1,03 - 2,56) erhöht. In ECST alleine war der Unterschied 8,0% vs. 6,2% (n.s.)<sup>82</sup>. Aus den aktuellen Studien zur stentgeschützten Angioplastie (SPACE, EVA3S, ICCS) sind Patienten mit im Vergleich zur Bifurkationsstenose höhergradiger intracranieller Stenose ausgeschlossen worden<sup>107</sup>.

Verschiedene Methoden zur Erhöhung der Vorhersagekraft von Ultraschalluntersuchungen wurden beschrieben. Die Technik der Mikro-Emboliedetektion (MES) hat sich in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt, 1998 wurde ein Konsensus zur Technik veröffentlicht<sup>108</sup>. Bei Patienten mit klinisch asymptomatischer Stenose sind MES seltener als bei kürzlich symptomatischer Stenose, auch gibt es einen positiven Zusammenhang zu dem Stenoseausmaß und zur Stenosemorphologie<sup>88</sup>. Patienten mit asymptomatischer Stenose ohne MES haben ein sehr geringes Risiko in der nächsten Zeit (<1%/anno) ein zerebrovaskuläres Ereignis zu erleiden<sup>91</sup>. In einer Studien mit 202 Patienten zeigte sich bei vorhandenen MES ein nicht signifikanter Trend für ein höheres Risiko im Zeitraum von 6 Monaten einen Schlaganfall oder TIA zu erleiden (OR 1,4; 95%CI 0,43-4,48)<sup>87</sup>. In der Studie von Spence et al. war das Risiko im ersten Jahr nach MES-Detektion signifikant höher eine TIA (OR 10,1; 95%CI 1,76 – 56,6; P=0,0044) oder einen Schlaganfall (OR 17,5; 95%CI 3,2 – 116,7; p=0,0003) zu erleiden<sup>91</sup>. Im zweiten Jahr allerdings bestand kein signifikanter Unterschied mehr. In einer Metaanalyse hatten Patienten mit Mikroembolie-positiver asymptomatischer Carotisstenose gegenüber vergleichbaren Patienten ohne detektierbare Mikroembolisignale ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (OR 7,46; 95%CI 2,24-24,89; p=0,001), allerdings waren die Ergebnisse der zugrunde liegenden Studien heterogen<sup>15</sup>. Die Bestimmung der Vasomotorenreserve ist weniger gut standardisiert. Verschiedene sonographische, neuroradiologische oder nuklearmedizinische Techniken stehen zur Verfügung. In einer prospektiven Untersuchung mit 117 Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose oder Carotisverschluss zeigte sich, dass die Bestimmung der Vasomotorenreserve mit einem CO<sub>2</sub>-Gehalt von 8% eine besser Prädiktor zerebrovaskulärer Ereignisse war als die mit einem FiCO<sub>2</sub> von 6% oder der Pulsatilitätsindex. Nach Adjustierung für verschiedene andere Risikofaktoren war die reduzierte Vasomotorenreaktivität bei einem FiCO<sub>2</sub> von 8% ein unabhängiger Risikofaktor eine TIA oder Schlaganfall zu erleiden (OR 14,4; 95%CI 2,63-78,7). Der einzige weitere unabhängige Risikofaktor war in dieser Kohorte das weibliche Geschlecht (OR 9,8; 95%CI 2,2-43,4). Ob diese Subgruppe von der operativen Behandlung der Stenose aber besonders profitiert, kann aus diesen observativen Daten nicht geschlossen werden<sup>85</sup>. In einer Untersuchung an 94 Patienten mit asymptomatischer hochgradiger Carotisstenose zeigte sich einzig eine sonographisch mittels Breath-Holding-Index bestimmte pathologische Vasomotorenreserve als Prädiktor eines zukünftigen Schlaganfalls (OR 11,11; 95% CI 2,63-50,0; p=0,001)<sup>109</sup>. Einzelne Fallserien legen nahe, dass eine präoperativ verringerte Vasomotorenreserve ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Hyperperfusionssyndroms sowohl nach CEA als auch nach CAS ist<sup>110</sup>.

**Methodenkritik/offene Fragen:** entfällt

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

### 7.4.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Ein routinemäßiges Screening auf das Vorliegen einer Carotisstenose soll nicht durchgeführt werden	↓↓	1
B	Bei Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren ist ein Screening mit Ultraschall sinnvoll. Das Screening sollte auf solche Patienten beschränkt werden, bei denen im Falle eines positiven Ergebnisses eine Konsequenz erwächst.	GCP	-
C	Wegen der Risikoerhöhung bei Stenoseprogress werden bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen	GCP	-
D	Eine erste Kontrolle sollte bei Patienten mit asymptomatischer Stenose sechs Monate nach Erstdiagnose erfolgen, bei unverändertem Befund werden jährliche Kontrollen empfohlen	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

#### Leitliniensynopse:

*USA 2011*<sup>40</sup>: Patienten mit einem Strömungsgeräusch sollten mittels Ultraschall untersucht werden (Class IIa). Bei Patienten mit arteriosklerotischen Co-Morbiditäten (PAVK, KHK, Aortenaneurysma) kann eine DUS der Carotisbifurkation sinnvoll sein (Class IIb). Ein Routine DUS-Screening asymptomatischer Patienten oder von Patienten mit sonstigen nicht carotis-assoziierten neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen wird nicht empfohlen (class III). Siehe Tabelle 11.

*Society for Vascular Surgery (SVS) 2011*<sup>42</sup>: Ein Routine-Screening für die Allgemeinbevölkerung wird nicht empfohlen (Grad 1, LoE A). Ein Screening sollte erwogen werden bei Risikopatienten, die für eine Carotisintervention geeignet wären (alle Patienten mit klinischen Zeichen einer PAVK, Patienten ab dem 65. Lebensjahr mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: KHK, Rauchen, Hypercholesterinämie, Grad 1, LoE B). Ein Screening könnte auch für KHK-Patienten vor einer koronaren Bypass-Operation sinnvoll sein (Grad 2, LoE B). Vor einer OP eines AAA wird ein Screening nicht empfohlen, sofern die Patienten nicht eine der zuvor genannten Kategorien aufweisen (Grad 2, LoE B). Ein Screening wird nicht empfohlen für Patienten mit vorheriger Hals- oder Kopf-Radiatio, da keine guten Daten vorliegen, die eine Intervention beim asymptomatischen Patienten rechtfertigen (Grad 2, LoE B). Siehe Tabelle 14.

*Australien, 1997*<sup>37</sup>: Ein Screening bei asymptomatischen Patienten wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit hohem Risiko kann eine Screening unter Umständen sinnvoll sein

Zur Verlaufsuntersuchung von Patienten von asymptomatischer Carotisstenose liegen keine LL-Empfehlungen mit klaren Angaben zu Untersuchungsintervallen vor.

**Systematische Reviews/RCTs:** s. Kapitel 7.1

**Weitere Originalarbeiten:** Zum Screening asymptomatischer Kohorten wurden sechs relevante Arbeiten identifiziert<sup>111-116</sup>. Die Kontrollintervalle einzelner Studien waren unterschiedlich: Im Abstract der Arbeit von Mansour, 1999<sup>117 117117117117</sup>(117)<sup>116</sup> wird von „regelmäßigen Intervallen“ gesprochen, im Originaltext wird von 6 Monatsintervallen berichtet. In ACAS wurden die Patienten alle 3 Monate kontrolliert<sup>24</sup>, in ACST wurden die

Patienten 4 Monate und 12 Monate nach Randomisierung und dann jährlich kontrolliert<sup>25</sup> und in der ECST wurden die Patienten alle 6 Monate untersucht<sup>26</sup>.

**Bewertung der Evidenz:** Mit zunehmender Verbreitung nicht-invasiver und damit risikoloser oder risikoarmer Verfahren stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit von unselektierten Screening-Untersuchungen auf das Vorliegen einer asymptomatischen Carotisstenose. Die Australische Leitlinie von 1997<sup>37</sup> folgert: „Das Screening einer asymptomatischen Population nach Carotisstenosen wird nicht empfohlen, da Menschen mit asymptomatischer Carotisstenose üblicherweise ein verhältnismäßig geringes Schlaganfallrisiko aufweisen und die Kosten der Screeninguntersuchungen daher nicht gerechtfertigt werden kann. Die Untersuchung einzelner Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko kann allerdings gerechtfertigt sein.“ Eine genauere Definition dieser Risikogruppe fehlt jedoch. Dieses Vorgehen wird in der aktuellsten nordamerikanischen LL bestätigt (Tabelle 11). Lediglich für Patienten mit arteriosklerotischer Co-Morbidität wird eine DUS der Carotisbifurkation als eventuell nützlich angesehen (Class IIb Empfehlung<sup>40</sup>).

Auch in der Arbeit von Clase et al. wird deutlich, dass es bei geringer Prävalenz für das Vorliegen höhergradiger (>50%) Carotisstenosen kein sinnvolles Screening-Verfahren gibt<sup>115</sup>. Erst ab einer Prävalenz von wenigstens 40% sind Screening-Algorithmen zu vertreten. Für die Folge „Duplexsonographie, dann DSA wenn Duplex eine Stenose >70% zeigt, dann OP wenn DSA eine Stenose >70% bestätigt“ wurde eine Number needed to screen (NNS) von 11 und eine Number needed to operate (NNO) von 370 ermittelt. Für den Screening-Algorithmus „Duplexsonographie und Operation wenn Ergebnis >70%“ waren die NNS 27 und die NNO 286. In der Arbeit von Yin et al. war ein einmaliges Screening etwas günstiger als ein routinemäßig alle 5 Jahre wiederholtes und nur sinnvoll, wenn mit hoher Sensitivität (>91% für die Duplexsonographie) und die Operation mit einem Risiko <5% durchgeführt wurde<sup>114</sup>. Eine systematische Übersichtsarbeit hingegen kommt zum Schluss, dass die Reduktion des Schlaganfallrisikos der Allgemeinbevölkerung durch Screening-Untersuchungen nicht bestimmbar ist, da die RCTS zur CEA bei selektierten Patienten durch selektierte Chirurgen durchgeführt wurden<sup>118</sup>. In dieser Übersicht wird eine NNS von 4.348 Menschen ermittelt, um über einen Zeitraum von 5 Jahren einen Schlaganfall zu verhindern; um einen behindernden Schlaganfall zu verhindern, müssten sogar 8.696 Menschen untersucht werden.

Verschiedene Risikofaktoren wurden identifiziert, die das Risiko des Vorliegens einer asymptomatischen Stenose erhöhen (siehe auch Gruppe 1). So betrug in einer Kohortenstudie von Diabetikern die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer relevanten (60-100%<sup>NASCET</sup>) asymptomatischen Carotidpathologie 4,7%; das Risiko war deutlich höher bei Männern (OR 11,1; 95%CI 1,3-100), Patienten mit diabetischer Retinopathie (OR 3,6; 95%CI 1,1-11,7), einem Ankle brachial Index (ABI) <0,85 (OR 3,9; 95%CI 1,2-12,8), einer zerebrovaskulären Erkrankung (OR 45; 95%CI: 1,2-17,8) oder einer KHK in der Anamnese (OR 3,3; 95%CI: 1,0-11,0)<sup>111</sup>.

In einer Metaanalyse aus 19 ultraschall-basierten prospektiven Studien konnte bei 4.573 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) eine Prävalenz von 28% bzw. 14% für eine >50%ige bzw. >70%ige Carotisstenose gezeigt werden. In einer weiteren Übersichtsarbeit wurde bei KHK-Patienten eine mittlere Prävalenz einer >60%igen Carotisstenose von 9% gefunden, wobei auch hier bei älteren Patienten und einer zusätzlichen PAVK die Prävalenz anstieg<sup>119</sup>. Dieser enge Zusammenhang zwischen der carotidalen und koronaren Manifestation der Atherosklerose wurde in einer aktuellen Studie aus Israel (Tel-Aviv Prospective Angiography Study) bestätigt<sup>120</sup>. In einer Kohorte von 1490 Patienten (Durchschnittsalter 65 +/- 11 Jahre, 77,2% männlich), die am gleichen Tag eine Koronarangiografie und eine Ultraschalluntersuchung der Carotiden erhielten, zeigten sich in 58% arteriosklerotische Plaqueablagerungen im Bereich der Carotisbifurkation, in 12,8% eine relevante Stenosierung (Peak systolic velocity bzw. PSV >125cm/sec) und in 4,6% eine höhergradige Stenose (PSV >230cm/sec). Es zeigte sich darüber hinaus eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der KHK und dem Stenosegrad der A.carotis interna ( $r=0.2555$ ,  $p<0.001$ ). Statistisch unabhängige Prädiktoren einer hochgradigen Carotisstenose oder eines chronischen Carotis-Verschluss waren das Vorliegen einer Hauptstammstenose (left-main CAD, OR 7,2; 95%CI 2,00-25,95), einer 3-Gefäß-KHK (OR 4,2; 95%CI 1,53-11,52), ein zunehmendes Lebensalter (OR 2,42; 95%CI 1,79-3,26 für jedes 10-Jahres-Intervall), ein Schlaganfall in der Anamnese (OR 4,71; 95%CI 1,69-13,15), ehemaliger Nikotinabusus (OR 3,25; 95%CI 1,80-5,85) und Diabetes mellitus (OR 1,83; 95%CI 1,05-3,19).

Zusammenfassend belegen diese Untersuchungen, dass die Prävalenz asymptomatischer Carotisstenosen mit dem Lebensalter ansteigt. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen (s. Kapitel 6.1). Beim Vorliegen einer KHK ist bei Patienten mit Hauptstammstenose, 3-Gefäß-Befall, ehemaligem Nikotinabusus und Diabetes mellitus die Wahrscheinlichkeit einer höhergradigen Carotisstenose deutlich erhöht.

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 Kontrollregime: In ACAS wurden die Patienten alle 3 Monate kontrolliert<sup>24</sup>, in ACST

wurden die Patienten 4 Monate und 12 Monate nach Randomisierung und dann jährlich kontrolliert<sup>29</sup> und in der ECST wurden die Patienten alle 6 Monate untersucht<sup>102</sup>. Patienten mit progredienter asymptomatische Stenose haben ein höheres Schlaganfallrisiko<sup>121</sup>, daher sollte nach der Erstdiagnose eine kurzfristigere Kontrolle erfolgen, um die Progredienz abschätzen zu können. Bei stabilem Befund können die Untersuchungsintervalle ausgedehnt werden.

**Methodenkritik/offene Fragen:** entfällt

## 7.5 Welche prätherapeutische Diagnostik ist notwendig vor geplanter OP oder Intervention?

### 7.5.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Alle Patienten mit Carotisstenose sollen klinisch neurologisch untersucht werden	GCP	-
B	Bei allen Patienten mit Carotisstenose sollte eine systematische Erfassung von Risikofaktoren erfolgen	GCP	-
C	Wegen der Möglichkeit des Vorliegens weiterer arteriosklerotischer, prognostisch bedeutsamer Erkrankungen anderer Organsysteme sind kardiovaskuläre und periphere vaskuläre Untersuchungen gemäß der entsprechenden Leitlinien angezeigt	GCP	-
D	Der Ausschluss einer besonderen Pathologie ist erforderlich (Vaskulitis, Dissektion, Strahlenangiopathie, fibromuskuläre Dysplasie), primär duplexsonographisch, in Abhängigkeit der nicht arteriosklerotischen Ätiologie, ggf. ergänzt durch weitere diagnostische Verfahren	GCP	-
E	Vor einer geplanten Revaskularisation der A.carotis soll bei symptomatischen Patienten eine geeignete Parenchymbildgebung erfolgen. Bei asymptomatischen Patienten kann die Parenchymbildgebung wichtige Zusatzinformationen liefern	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

#### Leitliniensynopse:

*Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008<sup>122</sup>*: zur prätherapeutischen Diagnostik in der Sekundärprävention enthält die Leitlinie die folgende Stellungnahme: „Sekundäre Prävention: Obligat: Neurologische und internistische Untersuchung, CT oder MR (DD Ischämie, Blutung, SAB, etc.), Ultraschalluntersuchung der hirnersorgenden Gefäße, Labor, EKG, Echokardiographie (bei Territorialinfarkt); Fakultativ Langzeit-EKG, Langzeit-Blutdruckmessung, spezielles Labor (Ausschluss Vaskulitis, Gerinnungsstörung)“. Siehe Tabelle 19.

*European Society for Cardiology (ESC) 2011<sup>41</sup>*: DUS, CTA und/oder MRA werden auf höchstem Niveau empfohlen zur Evaluation einer Carotisstenose (Class I, LoE A). Dabei gilt DUS als wichtigster Schritt bei der Erstdiagnostik. Zur Verbesserung der Diagnostik vor einer Revaskularisierung wird vorgeschlagen, zwei bildgebende Verfahren anzuwenden. Eine DSA kommt bei widersprüchlichen Ergebnissen der vorherigen Untersuchungen in Betracht. Siehe Tabelle 13.

Beim Vorliegen einer asymptomatischen Stenose kann eine Bildgebung des Gehirns zur Detektion stummer zerebraler Ischämien und ein TCD zur Emboliedetektion angezeigt sein.

*Society for Vascular Surgery 2011<sup>42</sup>*: Für alle Patienten mit Symptomen im Versorgungsgebiet der A.carotis interna wird eine starke Empfehlung für eine Bildgebung der Carotidbifurkation gegeben (Grad 1, LoE A). Dies gilt insbesondere für Patienten mit AF, nachgewiesener retinaler Embolisation (Fundoskopie) und klinisch stummen Hirninfarkten (Grad 1, LoE A). Siehe Tabelle 14.

Zur Wahl des diagnostischen Verfahrens empfiehlt die SVS: DUS ist die Methode der Wahl zur Detektion 50-99%iger Stenosen bei symptomatischen Patienten und 70-99%iger Stenosen bei asymptomatischen Patienten (Grad 1, LoE A, Tabelle 14). DUS soll auch beim Screening (s.o.) eingesetzt werden (Grad 1, LoE B). Falls der DUS keine eindeutigen Ergebnisse oder bei einem asymptomatischen Patienten eine 50-69%ige Stenose zeigt, wird eine weitere Bildgebung (MRA, CTA oder DSA) erforderlich (Grad 1, LoE B). Sofern die Darstellung proximaler oder distaler Gefäße für die Therapieplanung notwendig ist wird ebenfalls ein weiteres Bildgebungsverfahren

empfohlen. Die CTA wird als besser eingeschätzt, um Verkalkungen anzuzeigen. Eine DSA wird i.a. nur empfohlen, sofern minimal-invasive Verfahren widersprüchliche Ergebnisse zeigen und/oder vor CAS (Grad 1, LoE B). Mit Ausnahme der ESC 2011<sup>41</sup> macht keine der vorliegenden LL eine Empfehlung zur prätherapeutischen zerebralen Bildgebung oder zur notwendigen Diagnostik bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose (Tabelle 13).

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

**Weitere Originalarbeiten:** Nur eine weitere Arbeit wurde ausgewertet (Qureshi)<sup>123</sup>.

**Bewertung der Evidenz:** RCTs zum Umfang der prätherapeutischen Diagnostik bei Patienten mit Carotisstenosen existieren nicht, weswegen die Empfehlungen als GCP formuliert wurden. Bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose können die allgemeinen Empfehlungen der DGN (Tabelle 19) und anderer Schlaganfallgesellschaften angewandt werden, nach denen in der Folge eines Hirninfarktes eine klinisch neurologische und internistische Untersuchung, ein CCT oder MRT des Gehirns, eine Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien, ein EKG und bei territorialen Infarkten eine Echokardiografie und eine Labordiagnostik erfolgen sollte. Fakultativ werden die Durchführung eines Langzeit-EKGs und eine Langzeit-Blutdruckmessung empfohlen<sup>124</sup>.

Bei Menschen mit asymptomatischer Stenose sollte zumindest eine klinisch-neurologische und internistische Untersuchung erfolgen. Ein CCT/MRT ist nicht in allen Fällen notwendig. Eine Carotisstenose ist ein Marker für eine generalisierte Arteriosklerose und geht mit einer erhöhten zerebrovaskulären und kardiovaskulären Mortalität einher. Die meisten Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose sterben an kardiovaskulären Erkrankungen, gefolgt von nicht-vaskulären Ursachen, der Schlaganfall steht erst an dritter Stelle der Liste der Todesursachen<sup>125-128</sup>. Daher sollten bei Patienten mit arteriosklerotischer Carotisstenose eine systematische Erfassung vaskulärer Risikofaktoren erfolgen und die Patienten gemäß der S3-Leitlinie pAVK und der nationalen Versorgungsleitlinie KHK auf das Vorliegen weitere Arteriosklerosefolgeerkrankungen (KHK, pAVK) untersucht werden.

Welche bildgebende Untersuchung vor einer operativen oder endovaskulären Intervention durchgeführt werden sollte, ist ebenfalls nicht mittels randomisierter Studien untersucht worden. Zur vaskulären Diagnostik wurde oben (3.3.) ausführlich Stellung genommen. Es hat sich etabliert, vor einer endovaskulären Therapie eine nicht-invasive Darstellung des Aortenbogens und der supraaortalen Abgänge vorzunehmen (ce-MRA oder CTA), da hierdurch Angaben über die zu erwartende Komplexität des Eingriffes erhoben werden können<sup>129</sup>.

Mit Hilfe funktioneller Ultraschalluntersuchungen wie der Detektion zerebraler Mikroembolismale und der Bestimmung der Vasomotorenreserve kann das frühe Rezidivrisiko einer zerebralen Ischämie nach kürzlich symptomatischer Carotisstenose abgeschätzt werden. Patienten mit einer mittels Doppler-CO<sub>2</sub>-Test bestimmten, aufgehobenen Vasomotorenreserve distal der Carotisstenose erlitten signifikant häufiger einen schweren Rezidivschlaganfall noch vor der geplanten CEA gegenüber Patienten mit nicht beeinträchtigter Vasomotorenreserve (OR 9,7; 95% CI 2,1-44,1; p=0,003)<sup>130</sup>. Die Detektion zerebraler Mikroembolismale distal einer kürzlich symptomatischen Carotisstenose ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert gegenüber Patienten ohne Mikroembolismale (OR 9,57; 95% CI 1,54-59,38; p=0,002)<sup>131</sup>. Beide Untersuchungsverfahren erlauben eine Risikostratifizierung von Patienten mit symptomatischer Carotisstenose hinsichtlich eines frühen Schlaganfallrezidivs. Zur klinischen Wirksamkeit daraus abzuleitender therapeutischer Konsequenzen (z.B. früherer Operationszeitpunkt, erweiterte antithrombotische Medikation) liegen keine Studien vor.

**Methodenkritik/offene Fragen:** Art und Umfang der prätherapeutischen Diagnostik sollte auch in Aspekt auf gesundheitsökonomische Fragestellungen untersucht werden.

## 8 Therapieverfahren

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

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

#### 8.1.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	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	-
B	Vor der Indikationsstellung zu einer revascularisierenden Therapie ist eine zuverlässige Graduierung der Carotisstenose notwendig	GCP	-
C	Zusätzlich kann eine vollständige Darstellung der hirnersorgenden und hirnzuführenden Gefäße wichtige Informationen liefern	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitlinien:** In den Referenzleitlinien zur Primärprävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der zerebralen Ischämie findet sich lediglich in der neuseeländischen LL die Empfehlung, für die Sekundärprophylaxe des Schlaganfall erfahrene Ärzte in einem interdisziplinären Team unter Führung eines „stroke clinicians“ zusammenzubringen (Tabelle 21)<sup>132</sup>. Eine zuverlässige Graduierung der zu behandelnden Carotisstenose wird in allen nationalen und internationalen LL gefordert. In der aktuellsten nordamerikanischen LL stützen sich die Class I Empfehlungen zur CEA und CAS auf eine valide Bestimmung des sog. distalen Stenosegrads (“the degree of stenosis is based on catheter-based or noninvasive vascular imaging compared with the distal arterial lumen or velocity measurements by duplex ultrasonography”)<sup>40</sup>.

**Systematische Reviews/Randomisierte Studien:** Es liegen keine RCTs oder systematische Übersichtsarbeiten zum Einfluss der Fachdisziplin auf die Indikationsstellung. Die großen RCTs wurden in Kooperation zwischen Neurologie, Gefäßchirurgie und endovaskulär tätigen Disziplinen (Radiologie, Kardiologie, Angiologie, Gefäßchirurgie u.a.) durchgeführt. Mit Zunahme der Behandlungskomplexität erscheint eine interdisziplinäre Abstimmung unter Berücksichtigung des Patientenwunsches sinnvoll. In allen relevanten Studien sowie LL ist ein wesentliches Maß für die Indikation zur invasiven Behandlung einer Carotisstenose das Stenosemaß. Daher sind diagnostische Maßnahmen, die das Ausmaß der Stenose graduieren für die Indikationsstellung notwendig. Zur Bewertung der einzelnen diagnostischen Verfahren und ihrer Kombination wird auf die Ausführungen in Kapitel 7 verwiesen. Ein weiteres wesentliches Kriterium ist die Differenzierung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose. Zur Differenzierung ist zumindest eine umfassende klinisch-neurologische Untersuchung erforderlich. Falls fokale neurologische Symptome bestehen, ist eine Schnittbilddiagnostik des Gehirns notwendig, um die vaskuläre Ursache der Symptome zu verifizieren. Bei klinisch asymptomatischen Patienten ist nicht in allen Fällen eine Schnittbilddiagnostik notwendig.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Derzeit können keine evidenz-basierten Empfehlungen zum Einfluss der Fachdisziplin auf die Indikationsstellung gemacht werden.

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

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

### 8.2.1 Allgemeine Empfehlung

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Zur invasiven Therapie von Carotisstenosen kommen die Carotisendarteriektomie (CEA) und das Carotisstenting (CAS) in Betracht	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

Zur Rekanalisation von extracraniellen Carotisstenosen kommen die operative Therapie (CEA bzw. Carotid Endarterectomy) und die endovaskuläre Therapie mittels Ballondilatation und Stenting (CAS bzw. Carotid Artery Stenting) in Betracht. Eine rekanalisierende konservative Therapie ist nicht bekannt.

### 8.2.2 Empfehlungen zur asymptomatischen Stenose

#### Vorbemerkung

Seit der Durchführung der Studien zur Evaluation der CEA asymptomatischer Carotisstenosen Ende der 1990er Jahre wurden deutliche Fortschritte in der medikamentösen Primärprävention und dadurch eine Verringerung des Risikos vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose erzielt<sup>8,133-135</sup>. Somit ist die Übertragbarkeit der bisherigen Studiendaten in die heutige Zeit fraglich. Mit SPACE-2 ([www.space-2.de](http://www.space-2.de)) wurde 2009 eine multizentrische Studie begonnen, die bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose in einem dreiarmligen Design eine moderne, an aktuellen Leitlinien orientierte konservative Prävention mit beiden invasiven Therapieverfahren vergleicht. Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose sollten nach Möglichkeit in diese Studie eingeschlossen werden<sup>136</sup>.

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Patienten sollen vor und nach einer CEA ASS einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS soll nicht unterbrochen werden	↑↑	1
B	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)	↑↑	1
C	Die CEA soll bei Patienten mit einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose erwogen werden, da das Schlaganfallrisiko bei diesen Individuen gering, aber statistisch signifikant reduziert wird	↑↑	1
D	Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose besteht nur, wenn die Behandlung mit einer Komplikationsrate von weniger als 3% durchgeführt wird	↑↑	1
E	Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose besteht vor allem für Männer und Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren	↑	1

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
F	Der Stellenwert der Therapieverfahren (CEA, CAS, BMT) bei asymptomatischer Carotisstenose sollte in kontrollierten Studien überprüft werden	GCP	-
G	Wenn bei einer asymptomatischen Carotisstenose die Indikation zur invasiven Behandlung besteht, kann CAS alternativ erwogen werden, wenn das behandelnde Zentrum zur CEA analoge Qualitätskriterien mit einer Komplikationsrate von weniger als 3% nachweislich einhält	↔	2b
H	Bei erschwerten Bedingungen für eine CEA kann bei bestehender Therapieindikation in Zentren mit nachgewiesener Komplikationsrate <3% alternativ eine CAS erwogen werden	↔	2b

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

### 8.2.3 Konservative Begleittherapie der asymptomatischen Stenose (Empfehlungen A und B)

**Leitliniensynopse:** In der Mehrzahl der aktuellen nationalen und internationalen LL wird eine Grad A Empfehlung ausgesprochen, Azetylsalicylsäure (ASS) vor, während und nach einer CEA zu verschreiben<sup>19,40,137,138</sup>. Während in der europäischen LL (ESO 2008, Tabelle 16) allgemein von einer „low-dosis“ gesprochen wird, empfehlen die ACCP-LL 70-100mg ASS/Tag sowie die LL der ESVS (Tabelle 17) und die interdisziplinäre nordamerikanische LL 75-325mg täglich<sup>47,139,140</sup>. In der LL der DGN wird eine Grad B Empfehlung ausgesprochen, ASS perioperativ weiterzugeben (Tabelle 19)<sup>122</sup>.

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

**USA 2011<sup>140</sup>:** Die aktuelle nordamerikanische LL zur extracraniellen Carotisstenose gibt eine Level IB Empfehlung, alle Patienten mit extracranieller Arteriosklerose der A. carotis oder A. vertebralis mit einem Statin zu behandeln, um das LDL-Cholesterin auf unter 100mg/dl zu senken. Diese Empfehlung basiert allerdings auf Studien, die Patienten in der Sekundärprävention nach einem nicht zwangsläufig carotis-assoziiertem Schlaganfall behandelt worden waren. Außerdem werden beim Vorliegen einer extracraniellen Carotisstenose u.a. folgende Empfehlungen gegeben: Behandlung der arteriellen Hypertonie (Zielwert <140/90mm Hg, Class I, LoE A), Nikotinverzicht (Class I, LoE B), antithrombotische Therapie (ASS 75-325mg täglich, Class I, LoE A). Diät, Körperliche Übungen und blutzuckersenkende Medikamente können nützlich sein bei Patienten mit Diabetes mellitus und extracranieller Carotis- oder Vertebralisstenose, der schlaganfallpräventive Effekt dieser Maßnahmen ist aber nicht bewiesen (Class IIa, LoE A). Ein LDL-Chol.-Wert von <70mg/dl wird für Diabetiker als nützlich erachtet (Class IIa, LoE B). Siehe Tabelle 10.

**European Society for Cardiology (ESC) 2011<sup>41</sup>:** Die ESC empfiehlt die Langzeittherapie mit niedrig dosierten Plättchenhemmern (ASS 75-150mg täglich, bei AAA-Intoleranz Clopidogrel) und Statinen beim Vorliegen einer asymptomatischen (Class I, LoE B bzw. C) und einer symptomatische Carotisstenose (Class I, LoE A bzw. B). Der LDL-Wert soll dabei auf 2.5 mmol/L (100 mg/dl), als optimal wird eine Wert von <70mg/dl oder eine ≥50%ige Reduktion des LDL-Cholesterin, wenn der Zielwert nicht erreicht werden kann. CAS-Patienten sollen mit einer doppelten TFH behandelt werden (Class I, LoE B). Beginn und Dauer dieser Therapie werden nicht mitgeteilt. Siehe Tabelle 13.

**Society for Vascular Surgery 2011<sup>42</sup>:** Bei allen Patienten mit einer Carotisstenose sollen die RF behandelt werden (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchverbot), um das kardiovaskuläre Risiko und das Schlaganfallsrisiko zu senken. Die Zielwerte sollen sich an den Leitlinien des „National Cholesterol Education Program“ orientieren (Grad 1, LoE A). Für die Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie wird eine aggressive Blutdrucksenkung empfohlen, nicht jedoch beim akuten Schlaganfall (Grad 1, LoE C). Eine enge Blutzuckereinstellung ist zur Schlaganfallreduktion oder zur Reduktion des operativen Risikos bei der CEA nicht belegt und

wird daher nicht empfohlen (Grad 2, LoE A). Eine Antikoagulation wird zur Behandlung von TIAs oder einem akuten Schlaganfall nicht empfohlen, sofern keine kardiale Emboliequelle vorliegt (Grad 1, LoE B). Die Therapie mit Plättchenhemmern wird für Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos empfohlen, obgleich ASS in der Primärprophylaxe des Schlaganfalls nicht bewiesen ist (Grad 1, LoE A). Für die Sekundärprävention der zerebralen Ischämie werden Plättchenhemmer empfohlen (ASS allein oder in Kombination mit Dipyridamol oder Clopidogrel). Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist gleich effektiv wie eine Mono-Therapie (Grad 1, LoE B). Die periprozedurale Therapie soll die Kontrolle des Blutdrucks (<140/80 mmHg), die Gabe von Betablockern (angestrebte Herzfrequenz 60-80/min) und die Gabe von Statinen (LDL Cholesterin <100mg/dl) beinhalten (Grad 1, LoE B). Perioperativ soll ASS in einer Dosis von 81-325 mg gegeben werden (Grad 1, LoE A). Clopidogrel soll perioperativ nur bedarfsweise gegeben werden (Grad 2, LoE B). Beim Carotis-Stenting wird eine periprozedurale duale Plättchenhemmung mit ASS und Ticlopidin oder Clopidogrel empfohlen. Die duale TFH soll mindestens 3 Tage präinterventionell beginnen und für einen Monat fortgesetzt werden, danach soll ASS dauerhaft gegeben werden (Class 1, LoE C). Siehe Tabelle 14.

*Deutsche Gesellschaft für Neurologie DGN 2008*<sup>122</sup>: Zur Primärprävention der zerebralen Ischämie empfiehlt die DGN u.a. folgende für den Arteriosklerosepatienten mit asymptomatischer Carotisstenose besonders wichtige medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen: regelmäßige Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren (Grad A), Behandlung der arteriellen Hypertonie mit Ausdauersport und/oder Antihypertensiva (Grad A), Gewichtsreduktion bei Übergewicht (Grad C), „gesunder Lebensstil“ (Sport 3x wöchtl., mediterrane Kost, Grad A), Nikotinverzicht (Grad B), optimale Therapie des Diabetes mellitus (Grad B). Es wird darauf hingewiesen, dass ASS in der Primärprävention des Schlaganfalls bei Männern nicht wirksam ist (Grad A), und bei Frauen mit vaskulären Risikofaktoren im Alter über 45 Jahren durch ASS Schlaganfälle, aber nicht Myokardinfarkte verhindert werden (B). Die Risikoreduktion ist gering, Nutzen und Risiko (Blutungen, gastrointestinale Unverträglichkeit) müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Siehe Tabelle 19.

Bei der Behandlung der Hypercholesterinämie und der Gabe von Statinen orientiert sich die DGN am nordamerikanischen „National Cholesterol Education Program (NCEP)“<sup>141</sup>: für Personen ohne KHK und 0–1 vaskulären Risikofaktoren kann ein Statin bei LDL-C Werten >160mg/dl und sollte bei LDL-C Werten >190mg/dl eingesetzt werden (Ziel-LDL-C Wert <160 mg/dl). Nichtmedikamentöse Maßnahmen bestehen aus Diät, Gewichtsreduktion, und körperlicher Aktivität. Bei Personen mit ≥2 vaskulären Risikofaktoren (10-Jahres-KHK-Risiko <20%) kann ein Statin bei LDL-C >130 mg/dl und sollte bei LDL-C >160 mg/dl eingesetzt werden (Ziel-LDL-C <130 mg/dl). Bei Patienten mit einer KHK oder einem äquivalenten Risiko (10-Jahres KHK-Risiko >20%, z. B. bei Diabetes sollte ein Statin bei einem LDL-C >100 mg/dl und kann bei Hochrisikopatienten bereits bei einem LDL-C >70 mg/dl eingesetzt werden (Zielwert <100 mg/dl, <70 mg/dl bei Hochrisikopatienten). Siehe Tabelle 19<sup>122</sup>.

**Reviews:** In einem Cochrane Review (2003) wurden 6 RCTs mit insgesamt 907 CEA-Patienten identifiziert, in denen perioperativ ASS vs. Placebo verglichen wurde. Während für den Endpunkt „death (all causes)“ kein signifikanter Unterschied gefunden wurde (OR 0,77; 95%CI 0,48-1,24), konnte die Anzahl der „any strokes“ durch ASS signifikant gesenkt werden (OR 0,58; 95%CI: 0,34-0,98; p=0,04)<sup>142</sup>.

**Weitere wichtige Studien:** Im ACE-Trial führte eine niedrige perioperative ASS-Dosis zu besseren Ergebnissen als eine hohe Dosis (650-1300mg tgl.). 2.849 CEA-Patienten wurden zu verschiedenen Tagesdosen von ASS randomisiert (81mg-325mg-650mg-1300mg). Die ASS Gabe begann präoperativ und wurde über 3 Monate fortgesetzt. Der kombinierte Endpunkt „Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod“ betrug in der „low-dose-Gruppe (81-325mg) nach 30 Tagen 5,4% vs. 7% (p=0,07) und nach 3 Monaten 6,2% vs. 8,4% (p=0,03)<sup>143</sup>.

In der ESVS-LL werden zwei retrospektive Studien referiert, in welchen die perioperative Gabe von Statinen mit einer signifikanten Reduktion der Komplikationsrate bei der CEA assoziiert war<sup>19</sup> (Tabelle 17) In einer Studie bei 1.566 CEA betraf dies die Schlaganfallrate (1,2% vs. 4,5%, OR 0,35; 95%CI 0,15-0,85; p<0,05) und die perioperative Letalität (0,3% vs. 2,1%, OR 0,20; 95%CI 0,04-0,99; p<0,05)<sup>144</sup>. In einer weiteren kanadischen Multicenter-Studie an 3.360 CEAs konnte durch die perioperative Gabe von Statinen eine 75%ige Risikoreduktion für den Endpunkt „Tod“ (OR 0,25; 95%CI 0,07-0,90) und eine 45%ige Risikoreduktion für den Endpunkt „Tod oder ischämischer Schlaganfall (OR 0,55; 95%CI, 0,32-0,95) erzielt werden<sup>145</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die konservative Begleittherapie des Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose beinhaltet prinzipiell die Gabe von ASS (75-325mg tgl.) und die Optimierung der vaskulären Risikofaktoren. Hierzu gehört auch die Optimierung des LDL-Chol.-Wertes, ggfs. durch die Gabe von

Statinen. Es wird vermutet, dass Statine neben der LDL-Chol.-Reduktion auch zu einer Plaquestabilisierung beitragen und damit das periprozedurale Schlaganfallrisiko vermindern könnten. Diese Vermutung ist allerdings derzeit nur durch retrospektive Studien belegt.

Unklar ist, ob eine Kombination aus Clopidogrel und ASS das perioperative Schlaganfallrisiko weiter senken kann. In einem RCT (2004) erhielten alle Patienten 150mg ASS und alternativ 75mg Clopidogrel oder Placebo. In den ersten 3 Stunden nach der CEA konnte die Häufigkeit TCD-detektierter zerebraler (Mikro)-Embolien signifikant reduziert werden (Clopidogrel Gruppe 2,2%, Placebo 18,5%)<sup>146</sup>. In einer weiteren Studie erhielten 297 CEA-Patienten 75mg ASS und zusätzlich 75mg Clopidogrel am präoperativen Tag. Die Rate einer erhöhten Anzahl perioperativer zerebraler Embolien (>25 Embolien innerhalb von 10 Minuten, gemessen per TCD) betrug 0,4% und war damit im Vergleich zu einem historischen Kollektiv, in welchem 3.2% aller Patienten eine erhöhte Rate perioperativer Embolien aufzeigten sehr niedrig. Die Autoren empfehlen deshalb 75mg Clopidogrel am Vortag der OP (zusätzlich zu 75mg ASS) und haben das TCD-Monitoring zur Detektion von Mikroembolien verlassen<sup>147</sup>. Künftige Untersuchungen an größeren Kollektiven müssen zeigen, ob dieses Vorgehen bez. der Häufigkeit postoperativer Nachblutungen und zerebraler Blutungen sicher ist.

#### 8.2.4 Operative Therapie der asymptomatischen Stenose (Empfehlungen C-F)

**Leitliniensynopse:** In allen aktuellen nationalen und internationalen LL wird empfohlen, bei Patienten mit einer 60-99%igen asymptomatischen Carotisstenose eine CEA zu erwägen<sup>19,43,45,137,138,148,149</sup>. Lediglich die LL der Europäischen Schlaganfallgesellschaft (ESO) empfiehlt keine CEA, außer wenn ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht (Grad C, Tabelle 16)<sup>47</sup>. In allen LL wird eine niedrige perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) gefordert, zumeist <3%, in der neuseeländischen LL sogar <2% (Tabelle 21)<sup>132</sup>. In der schottischen LL wird ausgeführt, dass der Benefit der CEA höher ist bei nicht sehr alten Patienten (<70 Jahre), Männern und vorliegender bilateraler Erkrankung (GCP, Tabelle 22)<sup>45</sup>. In der ESVS LL wird erwähnt, dass Frauen einen geringeren Benefit aufweisen und deshalb die CEA einer asymptomatischen Stenose nur bei jüngeren Frauen erwogen werden sollte (Grad A, Tabelle 17)<sup>19</sup>. In der kanadischen LL wird eine Lebenserwartung von >5 Jahre sowie eine präoperative Untersuchung durch einen Schlaganfallspezialisten gefordert (Evidenzlevel A, Tabelle 20)<sup>149</sup>.

*Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2008:* Die DGN stellt fest, dass die CEA einer asymptomatischen Carotisstenose (>60% nach doppler- oder duplex-sonographischen Kriterien) signifikant das Schlaganfallrisiko reduziert, sofern die kombinierte Mortalität und Morbidität des Eingriffs innerhalb von 30 Tagen <3% liegt. Die Lebenserwartung sollte >5 Jahre sein. Männer profitieren von dem Eingriff mehr als Frauen (Grad A)<sup>122</sup>. In der australischen LL wird gefordert, dass die CEA nur durch spezialisierte Chirurgen und nur in Zentren durchgeführt werden soll, in denen regelmäßig die Ergebnisse der Carotis-Chirurgie überprüft werden (Audit, Grad A)<sup>148</sup>. Die AHA/ASA LL zur primären Prävention der zerebralen Ischämie stellt fest: eine prophylaktische CEA kann bei hochselektionierten Patienten sinnvoll sein, sofern die perioperative Schlaganfallrate/Letalität <3% liegt. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass das Schlaganfallrisiko unter einer modernen medikamentösen Therapie niedriger sein könnte und damit auch die angegebene minimale Komplikationsrate zu hoch sein könnte (Class IIa, LoE A, Tabelle 11). Ein allgemeines Screening wird für die extracranielle Carotisstenose nicht empfohlen<sup>40,138</sup> (Class III, LoE B). Siehe Tabelle 19.

*USA 2011*<sup>140</sup>: Die interdisziplinäre nordamerikanische LL zur extracraniellen Carotisstenose empfiehlt, die Indikation zur Revaskularisierung einer asymptomatischen Stenose unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen, der individuell geschätzten Lebenserwartung, der individuell abgeschätzten Vorteile und Risiken sowie dem Patientenwunsch zu stellen (Class I, LoE C). Die CEA einer >70%igen asymptomatischen Carotisstenose ist sinnvoll, sofern das perioperative Risiko für einen Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod als gering einzuschätzen ist (Class IIa, LoE A). Bei älteren Menschen sollte eine CEA (anstatt CAS) durchgeführt werden, insbesondere wenn eine ungünstige Pathoanatomie vorliegt (Class IIa, LoE B). Siehe Tabelle 10.

*European Society for Cardiology (ESC) 2011*<sup>41</sup>: die ESC empfiehlt, beim Vorliegen einer ≥60%igen asymptomatischen Carotisstenose, eine CEA zu erwägen, sofern die perioperative Schlaganfallrate/Letalität <3% und die Lebenserwartung des Patienten >5 Jahre liegen. (Class IIa, LoE A, Tabelle 13).

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Die SVS stellt fest, dass beim Vorliegen einer <60%igen asymptomatischen Carotisstenose eine optimale medikamentöse Therapie angezeigt ist, und keine Daten vorliegen, die eine CEA oder CAS bei diesen Patienten rechtfertigen würden (Grad 1, LoE B). Die SVS stellt außerdem fest, dass für die Mehrheit der Patienten mit Carotisstenose und vorliegender Behandlungsindikation die CEA dem Carotis-Stenting vorzuziehen ist, da hierdurch die Gesamtschlaganfallrate und die periprozedurale Letalität gesenkt werden kann (Grad 1, LoE B). Daten der CREST Studie würden darauf hinweisen, dass <70-jährige Patienten

möglicherweise besser mittels CAS behandelt werden, diese Daten müssten allerdings in anderen Studien bestätigt werden. Bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit einer  $\geq 60\%$ igen Carotisstenose sollte eine CEA zur Reduktion des Langzeit-Schlaganfallrisikos erwogen werden sofern die Lebenserwartung des Patienten 3-5 Jahre beträgt und die perioperative Komplikationsrate  $\leq 3\%$  liegt (Grad 1, LoE A). Die CEA sollte (im Vergleich zu CAS) bevorzugt werden bei einem Lebensalter  $>70$  Jahre, langen Läsionen ( $>15\text{mm}$ ), präokklusiven Stenosen oder lipidreichen Plaques, die durch eine zervikale Inzision leicht entfernt werden können bei Patienten mit nicht-voroperiertem Hals (Grad 1, LoE A). Bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit einem als "hoch" eingeschätzten OP-Risiko, sollte eine primäre medikamentöse Behandlung erwogen werden. Eine CEA sollte bei diesen Patienten nur bei nachgewiesener Morbidität/Mortalität von  $<3\%$  erwogen werden (Grad 1, LoE B). Siehe Tabelle 14.

**Reviews und RCTs:** In zwei großen RCTs wurde übereinstimmend gefunden, dass die CEA einer höhergradigen asymptomatischen Carotisstenose zu einer signifikanten 5-6%igen ARR ipsilateraler Schlaganfälle innerhalb von 5 Jahren führt<sup>24,25</sup>. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2005 (5.223 Patienten, davon 1.644 weiblich) kam zu folgenden Ergebnissen<sup>22</sup>: das relative Risiko für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ wird innerhalb von drei Jahren um 29% signifikant gesenkt, die ARR für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ und „jeder Schlaganfall“ beträgt ca. 1%/Jahr, könnte aber höher sein bei einem längerem follow-up, das perioperative Risiko (Schlaganfall/Tod) darf 3% nicht überschreiten, der schlaganfallprotektive Effekt der CEA ist bei Männern und bei  $<75$ -jährigen Patienten größer als bei Frauen und bei  $>75$ -jährigen Patienten. Siehe Tabelle 29 und Tabelle 30.

Mittlerweile liegen aus der ACST Studie 10-Jahresergebnisse vor, in welcher 3.120 Patienten (Rekrutierung 1993-2003, 126 Zentren, 30 Länder) zur CEA plus dem jeweiligen „best medical treatment bzw. BMT“ vs. einem alleinigen „BMT“ randomisiert worden waren<sup>150</sup>. Die perioperative Rate für Schlaganfall/Tod betrug 3,0% (95% CI 2,4-3,9). Unter Berücksichtigung des perioperativen Risikos betrug die Schlaganfallrate bzw. der Netto-Benefit für die operierten Patienten nach 5 Jahren 6,9% vs. 10,9% (Gewinn 4,1%, 2,0-6,2) und 13,4% vs. 17,9% nach 10 Jahren (Gewinn 4,6%, 1,2-7,9). Die Medikation war in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 10 Jahren profitierten Männer und Frauen  $<75$  Jahre und Patienten mit und ohne fett-senkende Medikation. Die Daten zeigen erstmals über einen langen Zeitraum, dass die CEA das Schlaganfallrisiko über 10 Jahre um ca. 50% senkt.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Der schlaganfallpräventive Effekt der CEA einer  $>60\%$ igen asymptomatischen Carotisstenose wurde in großen RCTs belegt, sofern die perioperative Komplikationsrate  $<3\%$  liegt. Problematisch ist, dass in der zugrundeliegenden ACST-Studie nicht genau spezifiziert wurde, wie das Stenoseausmaß quantifiziert wurde („carotid artery diameter reduction of at least 60% on ultrasound“). Außerdem erfolgte die Patientenrekrutierung für die randomisierten Studien überwiegend in den 90er Jahren. Seither haben sich die medikamentöse Interventionsmöglichkeiten in der Primär- und Sekundärprävention der Arteriosklerose deutlich verbessert mit einer in Studien hinterlegten deutlichen Reduktion vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose<sup>8,133-135</sup>. Somit ist die Übertragbarkeit der bisherigen Studiendaten in die heutige Zeit fraglich. Mit SPACE-2 ([www.space-2.de](http://www.space-2.de)) wurde 2009 eine multizentrische Studie begonnen, die bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose in einem dreiarmligen Design eine moderne, an aktuellen LL orientierte konservative Prävention mit beiden invasiven Therapieverfahren vergleicht. Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose sollten nach Möglichkeit in diese Studie eingeschlossen werden<sup>136</sup>. In jedem Fall müssen alle Patienten mit einer extracraniellen arteriosklerotischen Carotisstenose einer intensiven medikamentösen und nicht-medikamentösen Prävention der Arteriosklerose zugeführt werden.

In den letzten Jahren ist die Plaquemorphologie und der Stellenwert einzelner Biomarker für das individuelle Schlaganfallrisiko zunehmend in das Blickfeld der klinischen Forschung gerückt. Neue Möglichkeiten der „biologischen Bildgebung“ (kontrastmittel-verstärkter Ultraschall, MRT-Morphologie, PET-CT u.a.) eröffnen die Möglichkeit, die Progression und Stabilität arteriosklerotischer Carotidplaques besser darzustellen und damit die Patientenselektion für die CEA der asymptomatischen Stenose zu verbessern<sup>151-156</sup>. Bisher liegen hierzu jedoch nur vereinzelte Longitudinalstudien vor<sup>157</sup>.

### 8.2.5 Endovaskuläre Therapie der asymptomatischen Stenose (Empfehlungen F-H)

**Leitliniensynopse:** Da die Mehrzahl aller RCTs zum Vergleich von CEA und CAS bei symptomatischen Patienten durchgeführt worden ist, wurde in den aktuellen nationalen und internationalen LL CAS für asymptomatische Carotisstenosen bisher nicht als Standardtherapie empfohlen (Grad A)<sup>43,47,122,137</sup>.

*USA 2011*<sup>140</sup>: In der nordamerikanischen LL zur extracraniellen Carotisstenose wird für CAS (anstatt CEA) bei älteren Menschen eine Empfehlung gegeben, sofern eine Revaskularisierung indiziert ist, aber chirurgisch ungünstige lokale Verhältnisse vorliegen (Class IIa, LoE B). Für eine prophylaktische CAS bei hochselektionierten asymptomatischen Patienten wird eine schwache Empfehlung ausgegeben, sofern eine angiografisch mindestens 60%ige Stenose vorliegt (DUS mindestens 70%), ein möglicher Vorteil von CAS gegenüber einer optimalen medikamentösen Therapie wird jedoch als wissenschaftlich noch nicht ausreichend abgesichert eingeschätzt<sup>40</sup> (Class IIb, LoE B). Sowohl CEA als auch CAS gelten für Hochrisikopatienten im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie als nicht gesicherte Methoden (Class IIb, LoE B). Siehe Tabelle 10.

*European Society for Cardiology (ESC) 2011*<sup>41</sup>: die ESC gibt eine schwache Empfehlung, beim Vorliegen einer  $\geq 60\%$ igen asymptomatischen Carotisstenose, CAS als Alternative zur CEA in „high-volume-Zentren“ zu erwägen, sofern die dokumentierte periinterventionelle Schlaganfallrate/Letalität  $< 3\%$  (Class IIb, LoE B, Tabelle 13).

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Die SVS stellt fest, dass beim Vorliegen einer  $< 60\%$ igen asymptomatischen Carotisstenose eine optimale medikamentöse Therapie angezeigt ist, und keine Daten vorliegen, die eine CEA oder CAS bei diesen Patienten rechtfertigen würden (Grad 1, LoE B). Die SVS stellt außerdem fest, dass die Ergebnisse des asymptomatischen Arms der CREST Studie darauf hinweisen, dass  $< 70$ -jährige Patienten möglicherweise besser mittels CAS behandelt werden, diese Daten müssten allerdings in anderen Studien bestätigt werden. Die CEA wird dem Carotis-Stenting als überlegen eingeschätzt bei einem Lebensalter  $> 70$  Jahre, langen Läsionen ( $> 15$ mm), präokklusiven Stenosen oder lipidreichen Plaques, sofern der Patient am Hals nicht voroperiert ist (Grad 1, LoE A). Bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit einem als „hoch“ eingeschätzten OP-Risiko, sollte eine primäre medikamentöse Behandlung erwogen werden. CAS sollte bei diesen Patienten nicht bzw. nur innerhalb klinischer Studien angewendet werden (Grad 1, LoE B). Die Datenlage für CAS bei asymptomatischen Patienten wird als unzureichend eingeschätzt. Daten aus dem CREST-trial würden jedoch darauf hinweisen, dass CAS bei guter Selektion, und in Händen erfahrener Interventionalisten der CEA gleichwertig ist. Operateure und Institutionen, die CAS durchführen müssen eine ausreichende Expertise nachweisen, um die etablierten Kriterien der AHA zu erfüllen, insbesondere die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität muss  $< 3\%$  liegen, damit der Patient von dem Eingriff profitiert (Grad 2, LoE B). Siehe Tabelle 14.

In einigen LL wird empfohlen, CAS bei asymptomatischer Stenose nur innerhalb von Studien (am besten RCTs) durchzuführen<sup>19,45</sup>. In der schottischen LL wird ebenfalls empfohlen, CAS bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko und Vorliegen eines „hostile neck“ (Z.n. Radiatio, Rezidiv-OP etc.) zu erwägen (GCP, Tabelle 22)<sup>45</sup>. In der ESVS LL wird geraten, CAS bei asymptomatischen Patienten nur in „high-volume-Zentren“ mit nachweislich niedriger Komplikationsrate anzubieten (Grad C, Tabelle 17)<sup>19</sup>. In der LL der nordamerikanischen SVS (siehe auch Tabelle 14) wird CAS für asymptomatische Patienten abgelehnt, mögliche Ausnahmen können Patienten mit  $\geq 80\%$ iger Carotisstenose und einem hohen anatomischen Risiko für die CEA aber günstigen morphologischen Voraussetzungen für CAS sein. Hierzu gehören: Rezidivstenose nach CEA, Z.n. Radiatio mit erheblichen Hautveränderungen, vorherige große OPs im Halsbereich, z.B. neck dissection, Laryngektomie, kontralaterale Stimmbandlähmung, Tracheostoma (Grad 2, geringe Evidenz)<sup>137</sup>.

**Reviews und Studien:** In der Literatur liegen nur drei sehr inhomogene RCTs zum Vergleich von CAS und CEA bei asymptomatischer Carotisstenose vor<sup>136,158,159</sup> (Tabelle 35). Im SAPHIRE-Trial mit 334 randomisierten Patienten waren ca. 70% der eingeschlossenen Hochrisikopatienten asymptomatisch. Die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität betrug nach 30 Tagen für die gesamte Studie 4,8% (CAS) vs. 5,6% (CEA). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,09$ ). Da sich bei Hinzunahme des Endpunktes Myokardinfarkt ein Vorteil zugunsten des Stents ergab (4,8% vs. 9,8%;  $p=0,09$ ), schlossen die Autoren, dass CAS der CEA wahrscheinlich nicht unterlegen ist<sup>160</sup>. In der Originalarbeit der SAPHIRE Studie wurden die Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt (Schlaganfall/ Tod/ Myokardinfarkt) für symptomatische und asymptomatische Patienten getrennt berichtet. So betrug die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität/Myokardinfarktrate in der Gruppe der symptomatischen Carotisstenosen nach CAS bzw. CEA 2,1% vs. 9,3% nach 30 Tagen ( $p=0,18$ ) und 16,8% vs. 16,5% nach 1 Jahr (n.s.) und im asymptomatischen Arm 5,4% vs. 10,2% ( $p=0,2$ ) nach 30 Tagen und 9,9% vs. 21,5% ( $p=0,02$ ) nach 1 Jahr. Für den Endpunkt Schlaganfall/Tod wurden die Ergebnisse entsprechend der Symptomatik nicht aufgeschlüsselt.

In der CREST-Studie (n=1.181 asymptomatische Patienten) betrug die prozedurale Schlaganfallrate/Letalität nach CAS 2,5% und nach CEA 1,4% (p=0.15). Im Follow-up betrug die Rate ipsilateraler Schlaganfälle inkl. der prozeduralen Komplikationen nach CAS bzw. CEA 4,5% und 2,7% (p=0.07)<sup>161</sup>. Bei fehlenden signifikanten Unterschieden und Einhaltung der Qualitätskriterien mit beiden Verfahren schneidet CAS hier tendenziell besser ab als in den RCTs für Patienten mit symptomatischen Stenosen (Tabelle 6).

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

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

### 8.2.6 Empfehlungen zur symptomatischen Stenose

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
I	Patienten mit symptomatischer Carotisstenose sollen vor und nach einer CEA ASS einnehmen, eine Dauertherapie mit ASS soll nicht unterbrochen werden	↑↑	1
J	Die medikamentöse und nicht-medikamentöse Basistherapie der zerebralen Ischämie soll sich an den entsprechenden Leitlinien und Standards orientieren (Lipidstoffwechsel, Antihypertensive Therapie und Diabetes mellitus Therapie, life style Änderungen) und möglichst früh vor der CEA begonnen werden	GCP	-
K	Eine CEA wird für Patienten mit 70–99% Stenose nach TIA oder nicht behinderndem Schlaganfall empfohlen	↑↑	1a
L	Eine CEA soll auch bei Patienten mit einer symptomatischen Stenose von 50-69% erwogen werden. Männer mit kürzlich zurückliegenden hemisphäralen (AF, TIA, stroke mRS <3) Symptomen profitierten am ehesten	↑↑	1a
M	Eine CEA wird nicht empfohlen für Stenosen unter 50%	↓↓	1a
N	Es wird empfohlen, die CEA so früh wie möglich nach dem Indexereignis (bez. auf Patientengruppe K und L) durchzuführen	↑↑	2
O	In selektierten Fällen kann ein Eingriff auch in den ersten Stunden nach dem Indexereignis in Rücksprache mit den Schlaganfallspezialisten erwogen werden	GCP	-
P	Patienten mit behinderndem Schlaganfall (mRS >2) können ebenfalls mittels Revaskularisation behandelt werden, wenn ein sekundärprophylaktischer Nutzen in Bezug auf eine neurologische Verschlechterung zu erwarten ist. Die Patienten sollten vor dem Eingriff neurologisch stabil sein	↔	3
R	Die CEA ist bei normalem OP-Risiko die Methode der Wahl bei der Behandlung der symptomatischen Carotisstenose **	↑↑	1a
S	CAS sollte bei symptomatischen Patienten mit hohem chirurgischem OP-Risiko als eine Alternative zur CEA in Betracht gezogen werden	↑	2
T	CAS kann bei symptomatischen Patienten in Zentren mit dokumentierter Schlaganfallrate/Letalität von <6% als eine Alternative zur CEA erwogen werden	↔	2

U	Die Stentbehandlung kann in folgenden Situationen Vorteile gegenüber der Operation bringen, wenn sie in einem erfahrenen Zentrum unter Einhaltung der Qualitätskriterien durchgeführt wird: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Restenosen nach CEA</li> <li>• radiogene Stenosen</li> <li>• hochzervikale Stenosen</li> <li>• Tandemstenosen mit höhergradiger intracranieller Stenose</li> <li>• Tandemstenosen mit höhergradiger intrathorakaler Stenose</li> <li>• kontralaterale Parese des N. laryngeus recurrens</li> </ul>	GCP	2-4
V	Die Komplikationsraten sollen durch einen Neurologen kontrolliert werden	GCP	-
X	Bei der Entscheidung über die Behandlungsmodalität sind patientenspezifische Faktoren wie Alter und anatomische Gegebenheiten sowie die persönlichen Präferenzen des Patienten zu berücksichtigen. Voraussetzung hierfür ist eine den Bedürfnissen des Patienten gerechte Aufklärung	GCP	-
Y	Patienten sollen periinterventionell eine duale Plättchenhemmung aus ASS und Clopidogrel vor und für mindestens einen Monat nach der CAS erhalten	↑↑	1

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

### 8.2.7 Konservative Begleittherapie der symptomatischen Stenose (Empfehlungen I und J)

**Leitliniensynopse:** In den vorliegenden nationalen und internationalen LL wird eine Grad A Empfehlung ausgesprochen, ASS vor, während und nach einer CEA bei zu verschreiben, dies gilt für asymptomatische und symptomatische Stenosen<sup>19,43,45,47,139,142,162</sup>. Während in der LL der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO 2008, Tabelle 16) allgemein von einer „low-dosis“ gesprochen wird, empfiehlt die ACCP-Leitlinie 70-100mg ASS/Tag und die Leitlinie der ESVS 75-325mg täglich (Tabelle 17)<sup>19,139</sup>. In der Leitlinie der DGN wird eine Grad B Empfehlung ausgesprochen, ASS perioperativ weiterzugeben (Tabelle 19)<sup>122</sup>. (s.a. Ausführungen zur asymptomatischen Stenose unter 8.2.3).

*Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2008<sup>122</sup>:* Zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie mit Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) empfiehlt die DGN die Gabe von TFH bei Patienten mit fokaler Ischämie (Grad A). Dies gilt für ASS (50-150mg) (Grad A), die Kombination von ASS (2×25mg) und retardiertem Dipyridamol (DP, 2×200mg) (Grad A) und Clopidogrel (75mg) (B). Bei Patienten nach TIA und ischämischen Insult mit geringem Rezidivrisiko (<4%/Jahr) wird die tägliche Gabe von 100mg ASS empfohlen (Grad A). Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (≥4%/Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25mg ASS und 200mg retardiertem DP oder Clopidogrel 75mg empfohlen (Grad A). Bei Patienten mit Kontraindikation gegen oder Unverträglichkeit von ASS wird 75mg Clopidogrel empfohlen (Grad A). Die Kombination von retardiertem DP und ASS ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls genauso wirksam wie eine Monotherapie mit Clopidogrel (Grad A). Bei Patienten, die unter ASS-Prophylaxe ein Magen- oder Duodenalulcus entwickeln, wird nach einer Karenzzeit die Fortsetzung der ASS-Gabe in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer empfohlen (Grad B). ASS in Dosierungen >150mg führt zu einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen (Grad B). Die Kombination von 75mg ASS und 75mg Clopidogrel ist nicht wirksamer als die Monotherapie mit Clopidogrel, ASS führt aber zu vermehrten Blutungskomplikationen (Grad A). Die Dauer einer Behandlung mit TFH wurde bisher jenseits des 4. Jahres nach dem initialen Ereignis nicht untersucht. Theoretisch sollte die Prophylaxe, wenn toleriert, lebenslang erfolgen (Grad C). Kommt es unter ASS zu einem erneuten ischämischen Ereignis, sollten Pathophysiologie und Rezidivrisiko erneut evaluiert werden (Grad C). Ergibt sich eine kardiale Emboliequelle, erfolgt eine orale Antikoagulation. Wenn sich das Rezidivrisiko nicht verändert hat, kann die Prophylaxe mit ASS fortgesetzt werden (Grad C). Wenn sich das Rezidivrisiko erhöht hat, erfolgt eine Umstel-

lung auf ASS in Kombination mit retardiertem Dipyridamol oder auf Clopidogrel (Grad C). Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall und akutem Koronarsyndrom sollten mit der Kombination von 75mg Clopidogrel und 75mg ASS über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt werden (Grad C). Siehe Tabelle 19.

Zur *Behandlung der Risikofaktoren in der Sekundärprävention der zerebralen Ischämie* empfiehlt die DGN u.a. folgende für den Arteriosklerosepatienten mit symptomatischer Carotisstenose besonders wichtige medikamentöse und nicht-medikamentöse Massnahmen<sup>122</sup>: Eine antihypertensive Therapie reduziert das Schlaganfallrisiko (Grad A). Da der Nutzen sowohl Patienten mit als auch ohne Hypertonie betrifft, gilt diese Empfehlung für alle Patienten nach TIA oder Schlaganfall (Grad B). Welche Substanzklasse in der Sekundärprävention nach Schlaganfall am effektivsten ist, bleibt strittig. Das Erreichen des Therapieziels (Normotonie) ist wie in der Primärprävention entscheidender als die Wahl des Antihypertensivums. Hierzu sind bei der Mehrzahl der Patienten Mehrfachkombinationen notwendig, so dass sich Frage nach der optimalen Monotherapie in der Praxis selten stellt. Begleiterkrankungen (z. B. KHK, Diabetes, Nierenerkrankungen) sollten bei der Wahl der Substanzgruppe berücksichtigt werden (Grad C). Nach den Daten der MOSES-Studie liegt der optimale Zielblutdruck zwischen 120 und 140 mmHg systolisch. Die Modifikation verschiedener Lebensgewohnheiten kann zur Blutdrucksenkung führen und sollte die medikamentöse Therapie ergänzen (Grad C). Bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie und KHK sollten unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins Statine eingesetzt werden (Grad A). Die Zielwerte für das LDL-Cholesterin sollten zwischen 70 und 100mg/dl liegen. Bei Patienten mit ischämischen TIA/Schlaganfällen (mRS <3) ohne KHK mit LDL-C-Werten zwischen 100 und 190mg/dl sind 80mg Atorvastatin pro Tag zur Reduktion eines Rezidivs und der kardiovaskulären Morbidität wirksam (Grad A). Wahrscheinlich ist aber die Senkung des LDL-Cholesterins wichtiger als der Einsatz eines bestimmten Statins (Grad C). Es wird deshalb empfohlen, den LDL-C-Wert mit einem Statin auf <100mg/dl zu senken. Der Nutzen dieser Behandlung ist am deutlichsten, wenn eine Reduktion des Ausgangs-LDL-C-Werts von  $\geq 50\%$  erreicht wird. Bei Patienten mit hämorrhagischem TIA/Schlaganfall sollte eine Prophylaxe mit Atorvastatin nur in Ausnahmefällen (z. B. aus kardiovaskulärer Indikation) erfolgen (Grad B). Die Behandlung einer Hyperhomocysteinämie mit Vitamin B6, B12 und Folsäure ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (Grad A). Eine Hormonsubstitution nach der Menopause ist in der Sekundärprävention des Schlaganfalls nicht wirksam (Grad B). Siehe Tabelle 19.

*AHA, Sekundärprävention der zerebralen Ischämie 2011*<sup>162</sup>: Die wesentlichen Empfehlungen zur Behandlung der Risikofaktoren beinhalten: Reduktion des erhöhten Blutdrucks (Class I, LoE A). Dabei bleibt der individuell optimale Blutdruck unsicher, die Senkung sollte aber ca. 10/5 mmHg betragen, ein normaler Blutdruckwert liegt bei  $\leq 120/80$  mmHg (Class IIa, LoE B). Folgende „Lifestyle-Veränderungen“ werden im Zusammenhang mit der Blutdruck-Therapie empfohlen: Salzreduktion, Gewichtsreduktion, vitaminreiche und fettarme Ernährung (Gemüse), regelmäßige physische Aktivitäten und begrenzter Alkoholkonsum (Class IIa, Level C). Zur Blutdruck-Therapie werden Diuretika und ACE-Hemmer empfohlen (Class I, LoE A). Die Wahl der einzelnen Medikamente sollte dabei unter Berücksichtigung weiterer Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus etc.) erfolgen (Class IIa, LoE B). Zur Behandlung des Diabetes mellitus sollten existierende LL angewandt werden (Class I, LoE B). Die Gabe von Statinen wird empfohlen bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall, evidenter Atherosklerose aber ohne KHK und einem LDL-C Wert  $>100$  mg/dl (Class I, LoE B). Bei diesen Patienten sollte eine Reduktion des LDL-C Wertes um mindestens 50% erfolgen oder ein LDL-C Wert  $<70$ mg/dl erzielt werden (Class IIa, LoE B). Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit erhöhtem LDL-C-Wert oder begleitender KHK sollten entsprechend der NCEP III Guidelines behandelt werden (inkl. lifestyle-Veränderungen, diätetischen Maßnahmen und Empfehlungen zur Medikation (Class I, LoE A, s. Kap. 8.2.3 zur asymptomatischen Stenose). Bei Patienten mit niedrigen HDL-C Werten kann eine Therapie mit Niacin oder Gemfibrozil erwogen werden (Class IIb, LoE B). Siehe Tabelle 12.

Weitere Empfehlungen der AHA beinhalten: Nikotinverzicht (Class I; LoE C). Passivrauchen soll vermieden werden (Class IIa, LoE C). Beratung, Nikotinersatzstoffe und orale Anti-Nikotin-Medikamente sind effektiv beim Rauchverzicht (Class I; LoE A). Alkoholiker mit zerebraler Ischämie sollen ihren Alkoholkonsum beenden oder reduzieren (Class I, LoE C). Ein leichter bis mäßiger Alkoholkonsum (max. 2 drinks täglich für Männer und max. 1 drink für nicht-schwangere Frauen) sind sinnvoll, Alkoholabstinenzler sollten aber nicht beginnen, Alkohol zu trinken (Class IIb, LoE B). Körperliche Aktivität (mindestens 30min, 1-3x/Woche) wird als sinnvoll erachtet, Risikofaktoren zu optimieren (Class IIb, LoE C). Auch bei Patienten mit erheblicher Behinderung nach einem Schlaganfall soll ein Übungsprogramm unter fachlicher Anleitung initiiert werden (Class IIb; LoE C)<sup>162</sup>. Siehe Tabelle 12.

Auch in der aktuellen LL der australischen „National Stroke Foundation“ wird gefordert, dass alle Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall mit Statinen behandelt werden sollen (Grad A, Tabelle 15)<sup>43</sup>. Die britische Schlaganfallleitlinie fordert, dass alle Patienten mit symptomatischer Carotisstenose eine maximale medikamentöse Sekundärprävention erhalten sollen<sup>44</sup> (Tabelle 18).

**Reviews und weitere Studien:** s. Kapitel 8.2.3 (asymptomatische Stenose, Empfehlungen zur konservativen Begleittherapie)

**Zusammenfassung und offene Fragen:** Die konservative Begleittherapie des CEA-Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Carotisstenose beinhaltet prinzipiell die Gabe von ASS (75-325mg tgl.) und die Optimierung der vaskulären Risikofaktoren. Hierzu gehört auch die Optimierung des LDL-Chol.-Wertes, ggfs. durch die Gabe von Statinen. Es wird vermutet, dass Statine neben der LDL-Chol.-Reduktion auch zu einer Plaquestabilisierung beitragen und damit das intraoperative Schlaganfallrisiko vermindern könnten. Diese Vermutung ist allerdings bisher nur durch retrospektive Studien belegt. Unklar ist derzeit, ob eine Kombination aus Clopidogrel und ASS das perioperative Schlaganfallrisiko weiter senken kann (s. Kap. 8.2.3 asymptomatische Stenose, Empfehlungen zur konservativen Begleittherapie).

## 8.2.8 Operative Therapie der symptomatischen Stenose (Empfehlungen K-R)

**Leitliniensynopse:** In allen aktuellen LL wird für die CEA beim Vorliegen einer symptomatischen 70-99%igen<sup>NASCET</sup> Stenose (Symptome innerhalb der letzten 6 Monate) eine starke Empfehlung ausgesprochen. Das Evidenzniveau wird als sehr hoch eingeschätzt. Die Empfehlungstärke für 50-69%ige<sup>NASCET</sup> symptomatische Stenosen ist weniger stark, dies gilt insbesondere für Frauen und für ein Intervall zwischen neurologischem Ereignis und CEA von >12 Wochen. Es wird in allen LL außerdem empfohlen, die OP sobald als möglich (innerhalb von 14 Tagen) nach dem Indikatorereignis durchzuführen (Grad A). Ältere Patienten sollen nicht von der CEA ausgeschlossen werden<sup>140</sup>. In der schottischen LL wird empfohlen, auch bei Patienten mit behinderndem Schlaganfall eine CEA zu erwägen, sobald diese sich von ihrem Schlaganfall erholt haben und die sonstigen Indikationskriterien erfüllen (GCP, Tabelle 22)<sup>45</sup>. Für Stenosen <50%<sup>NASCET</sup> wird die CEA auf höchstem Empfehlungsgrad nicht empfohlen<sup>19,43-45,47,122,132,137,149,162,163</sup>. In allen LL wird eine perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) des behandelnden Chirurgen bzw. des behandelnden Zentrums <6% gefordert, in der aktuellen australischen LL und in der LL der ESO wird für 50-69%ige<sup>NASCET</sup> Stenosen sogar eine Komplikationsrate von <3% gefordert<sup>43,47</sup>. In den LL aus Schottland und dem United Kingdom wird gefordert, dass alle Chirurgen/Kliniken an einem formalen Audit-Verfahren teilnehmen sollen (GCP)<sup>44,45</sup>. Siehe Tabelle 10 bis Tabelle 22.

*USA/AHA 2011<sup>140</sup>:* In der aktuellen nordamerikanischen LL zum Management extracranieller Carotis- und Vertebralisläsionen werden folgende starke Empfehlungen gegeben: Patienten mit durchschnittlichen oder geringem OP-Risiko sollen nach zerebraler (nicht-invalidisierender Schlaganfall, TIA) oder okulärer Ischämie (Amaurosis fugax) innerhalb der letzten 6 Monate und dem Nachweis einer  $\geq 70\%$ igen<sup>NASCET</sup> Carotisstenose (nicht-invasive Diagnostik, Class I, LoE A) bzw.  $\geq 50\%$ igen<sup>NASCET</sup> angiografisch nachgewiesenen Stenose (Class I, LoE B) operiert werden, sofern die perioperative Komplikationsrate <6% liegt. CAS stellt beim Nachweis einer  $\geq 70\%$ igen<sup>NASCET</sup> Carotisstenose (nicht-invasive Diagnostik, Class I, LoE B) bzw.  $\geq 50\%$ igen<sup>NASCET</sup> angiografisch nachgewiesenen Stenose eine Alternative dar, sofern die Komplikationsrate <6% liegt (Class I, LoE B). Es ist sinnvoll die CEA gegenüber der CAS zu bevorzugen, wenn eine Revaskularisation bei älteren Patienten indiziert ist, insbes. wenn die Gefäßanatomie für eine endovaskuläre Behandlung ungeeignet ist (Class IIa, LoE B). Es ist sinnvoll CAS (anstatt CEA) durchzuführen, wenn eine Revaskularisierung indiziert ist aber chirurgisch ungünstige lokale Verhältnisse vorliegen (Class IIa, LoE B). Siehe Tabelle 10.

*AHA, Sekundärprävention der zerebralen Ischämie 2011<sup>162</sup>:* In der aktuellsten US LL zur Sekundärprävention (Tabelle 12) der zerebralen Ischämie wird eine starke Empfehlung gegeben, Patienten mit einer symptomatischen 50-99%igen<sup>NASCET</sup> Carotisstenose zu operieren, wenn die Komplikationsrate <6% beträgt (Class I, LoE A bei 70-99%iger<sup>NASCET</sup> Stenose, Class I, LoE B bei 50-69%iger<sup>NASCET</sup> Stenose). Bei mittelgradigen Stenosen sollen bei der Indikationsstellung das Lebensalter, das Geschlecht und andere individuelle Faktoren besonders berücksichtigt werden. Für <50%ige<sup>NASCET</sup> Stenosen wird eine klare Empfehlung gegen eine Revaskularisierung gegeben. Die CEA soll innerhalb von 2 Wochen nach dem Indexereignis durchgeführt werden (Class IIA, LoE B). CAS stellt beim Nachweis einer  $\geq 70\%$ igen<sup>NASCET</sup> Carotisstenose (nicht-invasive Diagnostik, Class I, LoE B) bzw.  $\geq 50\%$ igen<sup>NASCET</sup> angiografisch nachgewiesenen Stenose (Class I, LoE B) eine Alternative dar, sofern die Komplikationsrate <4-6% liegt<sup>40</sup>. Siehe Tabelle 11.

*European Society for Cardiology (ESC) 2011<sup>41</sup>:* die ESC gibt eine starke Empfehlung, beim Vorliegen einer 70-99%igen symptomatischen Carotisstenose, eine CEA zur Schlaganfall-Rezidivprophylaxe durchzuführen (Class I, LoE A). Beim Vorliegen einer 50-69%igen symptomatischen Stenose soll unter Beachtung patientenspezifischer Faktoren - eine CEA zur Rezidivprophylaxe einer zerebralen Ischämie erwogen werden (Class IIa, LoE B). Symptomatische Patienten sollten so schnell wie möglich behandelt werden, idealerweise innerhalb von 2

Wochen nach dem neurologischem Indexereignis (Class I, LoE B). Bei hohem chirurgischem Risiko soll CAS als eine Alternative zur CEA erwogen werden (Class IIa, LoE B). Siehe Tabelle 13.

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Die SVS stellt fest, dass beim Vorliegen einer <50%igen symptomatischen Carotisstenose eine optimale medikamentöse Therapie angezeigt ist, und keine Daten vorliegen, die eine CEA oder CAS bei diesen Patienten rechtfertigen würden (Grad 1, LoE B). Die SVS stellt außerdem fest, dass für die Mehrheit der Patienten mit Carotisstenose und vorliegender Behandlungsindikation die CEA dem Carotis-Stenting vorzuziehen ist, da hierdurch die Gesamtschlaganfallrate und die periprozedurale Letalität gesenkt werden kann (Grad 1, LoE B). Daten der CREST Studie würden darauf hinweisen, dass <70-jährige Patienten möglicherweise besser mittels CAS behandelt werden, diese Daten müssten allerdings in anderen Studien bestätigt werden. Bei Patienten mit einem >6 Stunden anhaltenden neurologischen Defizit soll eine CEA erwogen werden, sobald eine Stabilisierung eingetreten ist. Die CEA soll innerhalb von 2 Wochen erfolgen (Grad 1, LoE B). Patienten mit bekanntem Verschluss der A. carotis interna und persistierender neurologischer Symptomatik können mittels TEA der ipsilateralen A.carotis communis und A.carotis externa und Durchtrennung und Ligatur der A.carotis interna behandelt werden. Die zusätzliche Behandlung mit oralen Antikoagulantien kann wahrscheinlich das Risiko eines erneuten Schlaganfalls verringern (Grade 1, LoE C). Siehe Tabelle 14.

In der aktuellen LL der SVS (2011) werden auch *Notfallindikationen* (Empfehlung O) für rekanalisierende Verfahren angesprochen. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einsetzen des Schlaganfalls aufgenommen werden, soll eine akute Intervention erwogen werden, um das Risiko eines definitiven neurologischen Defizits zu verringern (Grad 1, LoE A). Als Notfallintervention kommt die lokale oder systemische Thrombolyse in Betracht (Grad 1, LoE A). Der Stellenwert einer mechanischen Lyse und thrombusextrahierender Verfahren ist derzeit noch nicht absehbar. Bei Patienten mit den klinischen Zeichen einer crescendo-TIA unter Therapie mit TFH, sollte eine dringliche („urgent“) CEA erwogen werden. Das Risiko der CEA wird im Vergleich zur elektiven CEA bei symptomatischer Stenose als höher eingeschätzt, aber insgesamt niedriger als bei der CEA beim „stroke-in-evolution“. Die CEA wird im Vergleich zu CAS bevorzugt, aufgrund eines anzunehmenden hohen Emboliepotential des Bifurkationsplaques in dieser besonderen klinischen Konstellation (Grad 1, LoE C).

**Reviews zur elektiven CEA:** Die in den 90er Jahren durchgeführten RCTs zum Vergleich der CEA+BMT mit dem alleinigen BMT (ECST, NASCET, VA Trial Nr.308, siehe Tabelle 31) bei symptomatischen Carotisstenosen wurden in mehreren Reviews zusammengestellt<sup>14,101,164</sup> (Tabelle 32 bis Tabelle 33). Auf der Basis von 6.092 randomisierten Patienten ist die CEA 70-99%iger<sup>NASCET</sup> symptomatischer Carotisstenosen (Amaurosis fugax, TIA, nicht-invalidisierender Schlaganfall) mit einer ARR für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ von 16% nach 5 Jahren assoziiert, entsprechend einer „numbers needed to treat (NNT)“ von 6 (Tabelle 3). Der Vorteil der OP besteht auch für 50-69%ige<sup>NASCET</sup> Stenosen mit einer ARR von 4,6%. Bei <50%igen<sup>NASCET</sup> Stenosen bringt die CEA keinen Vorteil, bei <30%igen<sup>NASCET</sup> Stenosen sogar einen signifikanten Nachteil. Der prophylaktische Effekt der CEA ist dauerhaft mit einem Risiko eines postoperativen ipsilateralen Schlaganfalls von < 1%/Jahr.

**Tabelle 3: Perioperatives Risiko (Schlaganfall/Tod <30 Tagen) und absolute Risikoreduktion (ARR) eines ipsilateralen Schlaganfalls innerhalb von 5 Jahren bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose (Daten von 6.092 Patienten aus ECST, VA-Trial 309, NASCET), NNT=Numbers needed to treat, ARR=Absolute Risikoreduktion**

Stenosegrad <sup>NASCET</sup>	Schlaganfall/ Tod <30 Tagen	Ipsilateraler Schlaganfall <5 Jahre		ARR	P	NNT/5 Jahre
		Operativ	konservativ			
<30%	6,7%	12%	10%	-2,2%	0.05	-
30-49%	8,4%	15%	18,2%	3,2%	0.6	31
50-69%	8,4%	14%	18,6%	4,6%	0.04	22
70-99%	6,2%	10%	26%	15,9%	<0.001	6

Subgruppenanalysen weisen außerdem darauf hin, dass folgende Patientenpopulationen besonders von der CEA im Vergleich zur allein medikamentösen Therapie profitieren: Männer, Lebensalter >75 Jahre, Diabetes mellitus, Stenosegrad >90%, irreguläre/ulzerierte Stenosen, kontralateraler Carotisverschluss, Patienten mit Hemisphären-TIA oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten Wochen (Abbildung 3).

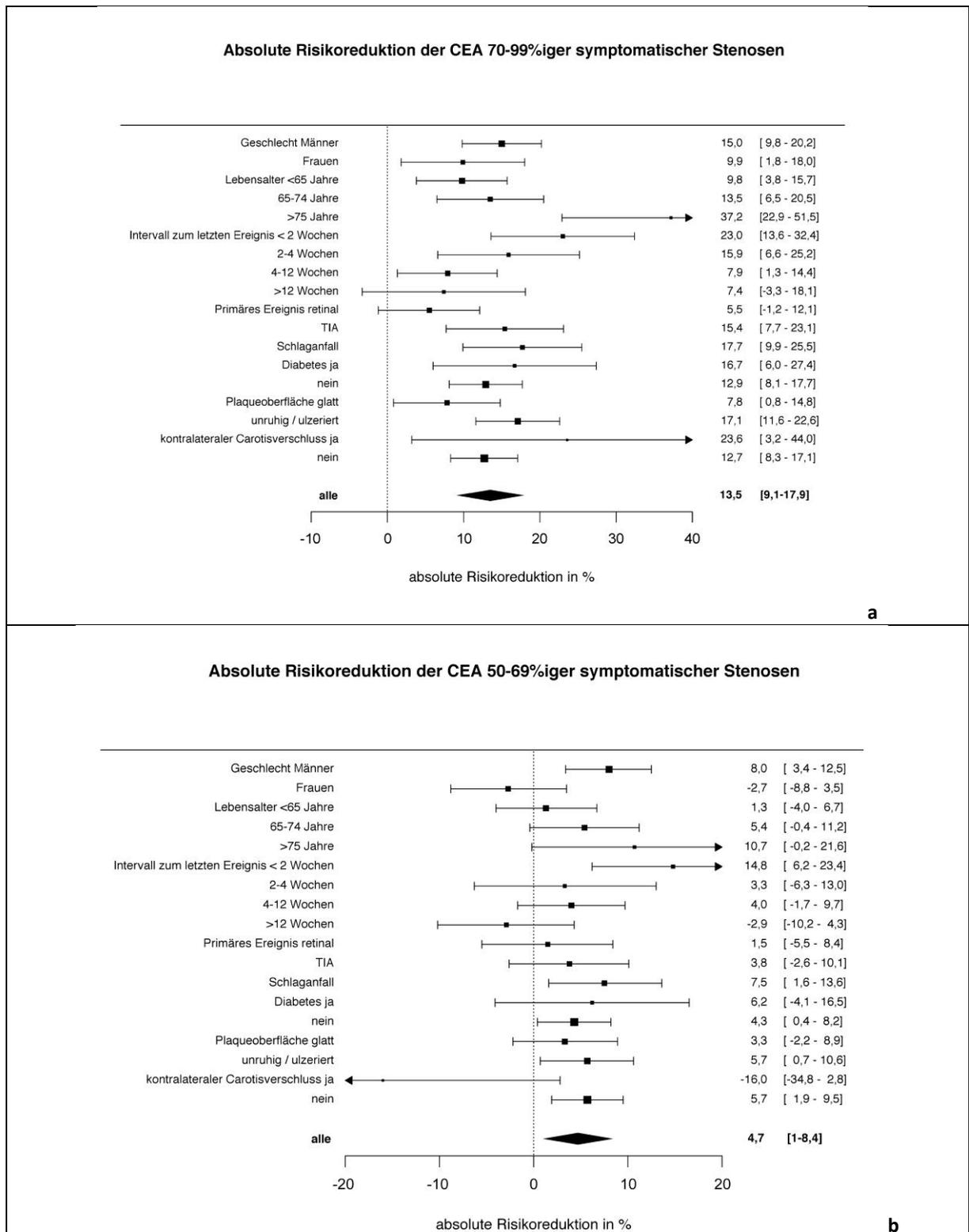


Abbildung 3: Absolute Risikoreduktion der CEA 70-99%iger (a) und 50-69%iger (b) symptomatischer Stenosen in klinischen Subgruppen (Daten aus ECST, NASCET), adaptiert nach Rothwell 2004

In Subgruppenanalysen aus NASCET zeigte sich, dass folgende klinischen und morphologischen Prädiktoren mit einem überproportionalen Benefit in der CEA-Gruppe assoziiert waren: rezidivierende Symptomatik<sup>165</sup>, insuffizienter intracranieller Kollateralkreislauf<sup>166</sup>, zusätzliche intracranielle Stenose<sup>81</sup>, nicht-lakunärer Schlaganfall<sup>167</sup>, Multimorbidität<sup>168</sup> und Nachweis eines kleinen intracraniellen Aneurysmas<sup>169</sup>. Auch eine Leukoaraiose war in NASCET nicht mit einem schlechteren Outcome nach CEA verbunden<sup>170</sup> (Tabelle 28).

Der Einfluss des Zeitintervalls zwischen Indikatorereignis und CEA auf den Benefit der CEA konnte durch eine gemeinsame Auswertung der Daten aus ECST und NASCET deutlich herausgearbeitet werden. Die größte Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ wird erzielt, sofern die CEA innerhalb von maximal zwei Wochen nach dem neurologischen Erstereignis durchgeführt wird. Vor allem bei Frauen und bei Patienten mit 50-69%igen Stenosen war später kein positiver Effekt mehr nachweisbar. In NASCET<sup>171</sup> und in mehreren prospektiven klinischen Serien konnte gezeigt werden, dass die früh-elektive CEA nicht mit einer signifikant höheren Komplikationsrate assoziiert ist<sup>172-175</sup> (siehe Abbildung 4). In einem SR fanden sich keinerlei Unterschiede hinsichtlich perioperativer Komplikationen beim Vergleich folgender Intervalle: <1 Woche vs. >1 Woche (OR 1,2; 95%CI 0,9-1,7; p=0,17) und <2 Wochen vs. >2 Wochen (OR 1,2; 95%CI 0,9-1,6; p=0,13). Die Autoren schlussfolgerten, dass die CEA innerhalb der ersten Woche nach TIA oder leichtem Schlaganfall im Vergleich zu einer später durchgeführten CEA nicht mit einer signifikant höheren Komplikationsrate einhergeht<sup>18</sup>. Siehe auch Tabelle 34.

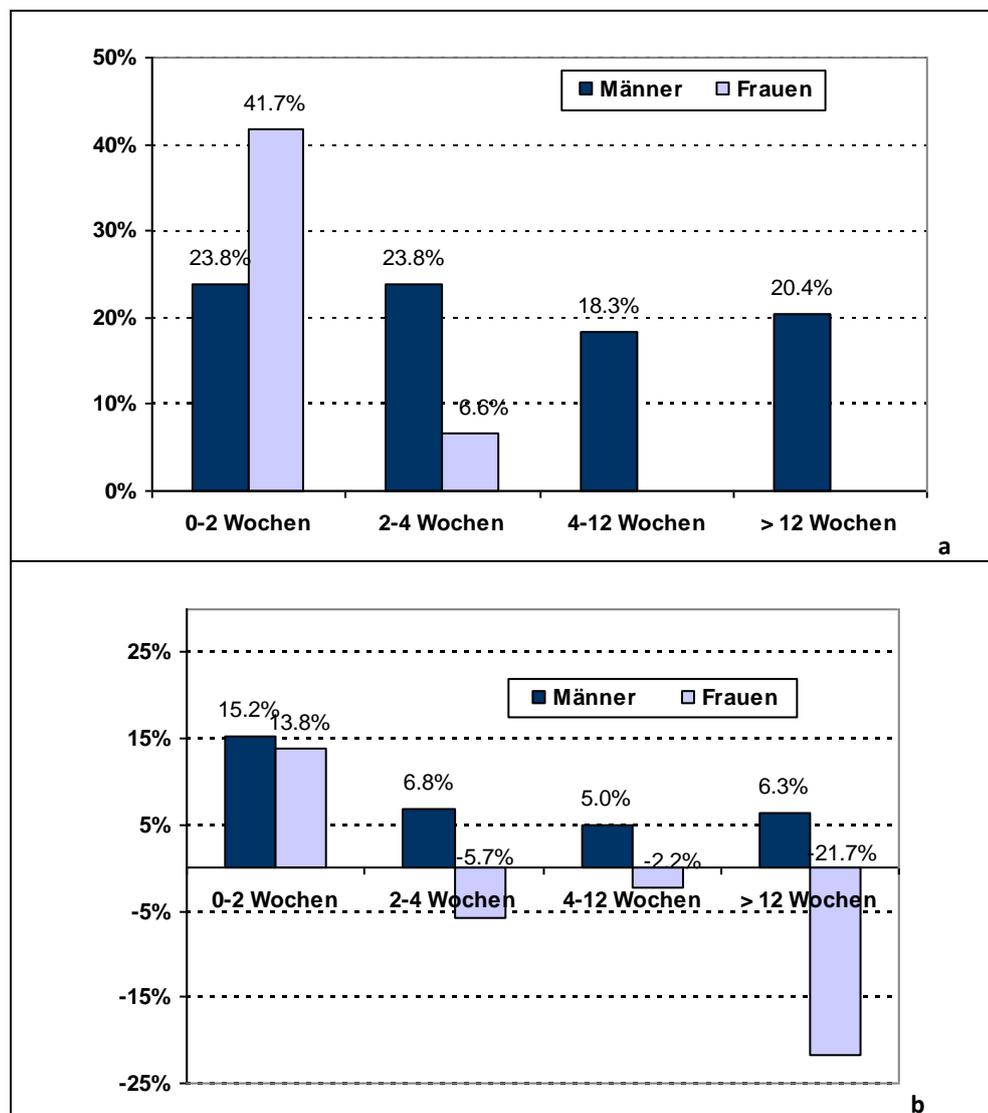


Abbildung 4: Absolute Risikoreduktion für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall inkl. der jedes perioperativen Schlaganfalls/Tod“ durch die CEA 70-99%iger (a) und 50-69%iger (b) symptomatischer Stenosen im Vergleich zum „natürlichen Verlauf“ unter BMT bei Männern und Frauen<sup>173</sup>

**Reviews zur CEA-Notfallindikation:** In einem SR wurde der Stellenwert der Notfall-CEA bei der crescendo-TIA (c-TIA, 12 Studien, 176 Patienten) und beim progredienten Schlaganfall (16 Studien, 114 Patienten) evaluiert. Das perioperative Risiko für die Endpunkte „Schlaganfall“, „Schlaganfall,Tod“ sowie „Schlaganfall, Tod, schweres kardiales Ereignis“ betrug bei der crescendo-TIA 6,5% (95%CI 3,4-10,4), 9,0% (95%CI 4,3-15,1), 10,9% (95%CI 5,5-17,9), beim progredienten Schlaganfall 16,9% (95%CI 9,2-26,2), 20,0% (95%CI 12,5-28,6) und 20,8% (95%CI 13,2-29,6). Keine der Studien war methodisch gut, aufgrund der Heterogenität der verschiedenen Kollektive variierten die Ergebnisse z.T. erheblich. Insgesamt sind die Komplikationsraten bei der c-TIA und dem „stroke-in-evolution“ deutlich höher als bei der elektiven CEA. In Anbetracht des ggfs. individuell sehr hohen Risikos im natürlichen Verlauf (d.h. ohne CEA), einen schweren kompletten Schlaganfall zu erleiden, kann sich aber dennoch im Einzelfall eine Indikation zur Notfall-CEA ergeben. Diese Indikation sollte – wenn immer möglich – nach einem neurologischen Konsil gestellt werden. Hierbei muss auch das offensichtlich deutlich höhere kardiale Risiko dieser Patienten berücksichtigt werden<sup>176-180</sup>. In jedem Fall sollte bei diesen Patienten präoperativ eine Hirnblutung sowie ein bereits etablierter kompletter Mediainfarkt mittels CCT ausgeschlossen worden sein. Darüber hinaus soll ein eindeutiger klinischer Verdacht für einen akuten Verschluss der extracraniellen A.carotis bestehen, bei simultanem Verschluss der ipsilateralen A.cerebri media (arterio-arterielle Embolie?) ist die Prognose auch nach erfolgreicher Thrombektomie/Desobliteration der A.carotis interna ungünstig, sofern es nicht gelingt durch additive Maßnahmen (Katheterlyse, Katheterthrombektomie) die A.cerebri media zu rekanalisieren<sup>181-183</sup>. Aus diesem Grund sollte bei diesen Patienten immer eine intraoperative Angiografie der intracraniellen Gefäße in 2 Ebenen erfolgen. In einem weiteren Review wurden diese Ergebnisse mit einer mittleren Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) bei der c-TIA von 11,4% (95%CI 6,1-16,7) und 20,2% (95%CI 12,0-28,4) beim „stroke-in-evolution“ bestätigt<sup>18</sup>.

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

Im Einzelfall kann gemeinsam mit der Neurologie die Indikation zu einer Notfall-CEA und/oder Thrombektomie der A.carotis interna mit intraoperativer intracranieller Angiografie und ggfs. lokaler Katheterlyse, Katheterthrombektomie gegeben sein. Zeigen sich in der präoperativen Diagnostik ein akuter Verschluss der A. carotis interna und ein mutmaßlich embolischer Verschluss der ipsilateralen A.cerebri media sollte interdisziplinär die Möglichkeit einer simultanen endovaskulären Therapie beider Läsionen erwogen werden. Beim akuten ACI-Verschluss erscheint die endovaskuläre Therapie vor allem dann überlegen, wenn gleichzeitig ein distaler ACI- oder Mediahauptstammverschluss vorliegt und die Rekanalisation des Carotisverschlusses mit einer kathetergestützten Thrombektomie in einem Eingriff erfolgen kann.

### 8.2.9 Endovaskuläre Therapie der symptomatischen Stenose (Empfehlungen S,T,U,Y)

**Leitliniensynopse:** USA 2011: Alternativ zur CEA besteht eine Indikation für CAS bei symptomatischen Stenosen, wenn die endovaskuläre Behandlung mit niedrigem oder durchschnittlichem Komplikationsrisiko möglich ist und der Stenosegrad  $\geq 70\%$  liegt (Doppler-Kriterien). Die Komplikationsrate sollte 6% nicht überschreiten. Das Evidenzniveau dieser Empfehlung liegt im Vergleich zur CEA um einen Grad niedriger (Class I, LoE B). Eine individuelle Risikoabwägung wird empfohlen, und es wird als sinnvoll erachtet, CAS bevorzugt bei jüngeren Patienten oder bei für eine CEA schwierigen anatomischen Verhältnissen anzubieten, während die CEA bei älteren Patienten mit für eine Katheterisierung schwierigen Gefäßzugängen favorisiert werden sollte. Die amerikanische LL (Tabelle 10) weist darauf hin, dass die Evidenz für eine chirurgische oder interventionelle Behandlung bei Hochrisikopatienten mit erheblichen Komorbiditäten nicht gut etabliert ist<sup>140</sup>.

*European Society for Cardiology (ESC) 2011*<sup>41</sup>: die ESC empfiehlt, CAS bei hohem chirurgischem Risiko als eine Alternative zur CEA zu betrachten (Class IIa, LoE B). Darüber hinaus könne bei symptomatischen Patienten in „high-volume-Zentren“ CAS als eine Alternative zur CEA erwogen werden, sofern die dokumentierte Komplikationsrate <6% liegt (Class IIb, LoE B, Tabelle 13).

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Die SVS stellt fest, dass beim Vorliegen einer <50%igen symptomatischen Carotisstenose eine optimale medikamentöse Therapie angezeigt ist, und keine Daten vorliegen, die eine CEA oder CAS rechtfertigen würden (Grad 1, LoE B). Die Daten der CREST Studie würden darauf hinweisen, dass <70-jährige Patienten möglicherweise besser mittels CAS behandelt werden, diese Ergebnisse müssten allerdings in anderen Studien bestätigt werden. CAS sollte einer CEA vorgezogen werden beim Vorliegen einer symptomatischen  $\geq 50\%$ igen Stenose und einem Tracheostoma, einer vorherigen ipsilateralen OP, Z.n. Radiatio, vorheriger Hirnnervenläsion und Läsionen, die proximal bis auf Höhe der Clavicula oder distal bis auf Höhe des 2. Halswirbelkörpers reichen (Grad 2, LoE B). CAS sollte außerdem einer CEA vorgezogen werden bei  $\geq 50\%$ igen symptomatischen Stenosen und schwerer nicht korrigierbarer KHK, Herzinsuffizienz oder obstruktiver Lungenerkrankung (Grad 2, LoE C). Die SVS stellt fest, dass es schwierig ist, diese Patientengruppe hinsichtlich der Symptomatik und des Risikoprofils klar zu definieren und eine aggressive medikamentöse Therapie möglicherweise eine zukünftig wichtigere Rolle spielen wird. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einsetzen des Schlaganfalls aufgenommen werden, soll eine akute Intervention erwogen werden, um das Risiko eines definitiven neurologischen Defizits zu verringern (Grad 1, LoE A). Als Notfallintervention kommt die lokale oder systemische Thrombolyse in Betracht (Grad 1, LoE A). Der Stellenwert einer mechanischen Lyse und thrombusextrahierender Verfahren sei derzeit noch nicht absehbar. Siehe Tabelle 14.

*AHA, Sekundärprävention der zerebralen Ischämie 2011*<sup>162</sup>: In der aktuellen LL der AHA zur Sekundärprävention der zerebralen Ischämie wird CAS als eine Alternative zur CEA für Patienten mit niedrigem oder mittlerem allgemeinem Risiko gesehen (Class I). Außerdem kann CAS erwogen werden bei Patienten mit chirurgisch-anatomisch schwierig zu erreichender Stenose, Begleiterkrankungen, die das Risiko einer OP deutlich erhöhen oder unter weiteren spezifischen Umständen (strahlen-induzierte Stenose, Restenose nach CEA) (Class IIb). Die Behandler sollen unter den genannten Umständen eine interventionelle Komplikationsrate von 4-6% nicht überschreiten (Class IIa)<sup>162</sup>. Auch für CAS gilt die Empfehlung, symptomatische Carotisstenosen möglichst früh nach dem Indexereignis innerhalb der ersten 14 Tage zu behandeln. Siehe Tabelle 12.

*Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2008*: Die DGN vermerkt, dass CAS noch kein Routineverfahren ist und im Vergleich zur CEA ein leicht erhöhtes Kurzzeitrisko hat. Die Komplikationsraten beider Verfahren variieren stark. Daher muss in die Therapieentscheidung die Komplikationsrate des jeweiligen Therapeuten einfließen. Die Langzeitergebnisse (2– 4 Jahre) bezüglich des Schlaganfalls sind für CAS und CEA gleich<sup>122</sup>. Siehe Tabelle 19.

Die ESVS gibt eine schwache Empfehlung für CAS bei Hochrisikopatienten in „high-volume-Zentren“ mit dokumentierter, niedriger Komplikationsrate oder innerhalb eines RCT (Tabelle 17)<sup>19</sup>. In der aktuellsten LL aus Australien wird eine starke Empfehlung gegeben, CAS nicht als Routineverfahren anzubieten (Tabelle 15)<sup>43</sup>. In den britischen LL wird empfohlen, CAS nur in spezialisierten und regelmäßig auditierten Zentren und bevorzugt im Rahmen von RCTs durchzuführen (Tabelle 18 und Tabelle 22)<sup>44,45</sup>.

Für Patientensubgruppen, die sich nicht optimal für eine CEA eignen, wird CAS auch in den übrigen aktuellen LL als Alternativmethode angesehen: so empfehlen die Europäische Schlaganfallgesellschaft (ESO, Tabelle 16) und die kanadische LL (Tabelle 20), CAS für folgende Patientensubgruppen mit hochgradigen Stenosen zu erwägen: Kontraindikationen für eine CEA, Stenose an chirurgisch nicht erreichbarer Stelle, Restenose nach CEA, radiogene Stenose (GCP)<sup>47,149</sup>. Die Society for Vascular Surgery (USA/Kanada) empfiehlt bei Vorliegen anatomischer oder medizinischer Risiken CAS als mögliche Alternative. Ein hohes anatomisches Risiko wird gesehen für Patienten mit Rezidivstenose nach CEA, vorheriger örtlicher Bestrahlung, vorherige Tumor-OP (z.B. neck dissection), Stenose der A. carotis communis unterhalb des Schlüsselbeins, kontralaterale Stimmbandlähmung und Tracheostoma. Ein hohes medizinisches Risiko ist nach Ansicht der SVS sehr schwer zu definieren. Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, eine sehr niedrige Ejektionsfraktion des Herzens und das Vorliegen einer O2- bzw. steroid-pflichtigen respiratorischen Erkrankung werden als Beispiel aufgeführt<sup>137</sup>.

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

Darüber hinaus wurden die RCTs CEA vs. CAS bei symptomatischer Stenose aus einer steigenden Anzahl von Publikationen zusammengefasst<sup>184-192</sup>. Gemeinsam ist, dass für den Endpunkt nicht behindernder Schlaganfall

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

In der bisher größten Metaanalyse<sup>185</sup> (Bangalore et al. 2010) wurden alle RCTs bis Juni 2010 ausgewertet. Es fanden sich 13 Studien mit 7.477 Patienten, wobei auch die Daten der CREST Studie berücksichtigt wurden (Tabelle 35 bis Tabelle 37). CAS war mit einem signifikant erhöhten prozeduralen Risiko (Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt) assoziiert (OR 1,31; 95%CI 1,08-1,59). Die relative Risikozunahme durch CAS für die Endpunkte „Schlaganfall und Tod“ und „Schlaganfall allein“ betrug 65% bzw. 67%. Die CEA war mit einem erhöhten Risiko für einen prozeduralen Myokardinfarkt und periprozedurale Nervenläsionen assoziiert. Die relative Risikoreduktion durch CAS betrug diesbezüglich 55% und 85%. Die Autoren erachten es als evident, dass CAS mit einem mindestens um 20% erhöhten Risiko eines prozeduralen Schlaganfalls oder Todes assoziiert ist, andererseits aber das Risiko eines prozeduralen Myokardinfarkts um mindestens 15% niedriger ist. Im follow-up findet sich nach CAS eine relative Risikozunahme für den ipsilateralen Schlaganfall um 38%, für den Endpunkt „any stroke“ sehen die Autoren eine Risikozunahme durch CAS um mindestens 20%<sup>185</sup>. Sowohl Meier als auch Bangalore weisen auf Limitierungen der bisherigen RCTs und dementsprechend auch der daraus abgeleiteten Metaanalysen hin: Insbesondere werden unzureichende Kriterien für die Selektion geeigneter CAS-Patienten, Asymmetrien im Erfahrungsstand zuungunsten der interventionellen Behandler und ungeklärte technische Fragen, etwa zum Nutzen von Protektionssystemen benannt.

**Weitere wichtige Studien:** In einer aktuellen Studie der *Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC)* wurden die Originaldaten der europäischen RCTs (SPACE, EVA3-S, ICSS) neu ausgewertet<sup>193-197</sup>. Insgesamt wurden 3.433 Patienten mit einer  $\geq 50\%$ igen symptomatischen Carotisstenose eingeschlossen. Tabelle 4 zeigt, dass alle „outcome events“ nach CAS häufiger auftraten als nach CEA. Für den primären Studienendpunkt „any stroke or death“ und für den Endpunkt „jeder Schlaganfall“ fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten der CEA. In der Subgruppenanalyse war das Lebensalter der einzige signifikante Interaktionsfaktor zwischen CAS und CEA mit einem 120 Tages-Risiko (stroke or death) bei  $< 70$ -Jährigen von 5,8% nach CAS und 5,7% nach CEA (RR 1,01; 95%CI 0,68-1,47, Tabelle 27). Bei  $\geq 70$ -jährigen Patienten war CAS mit einem doppelt so hohen Risiko verbunden wie die CEA (12,0% vs. 5,9%, RR 2,04; 95%CI 1,45-2,82, interaction  $p=0.0053$ )<sup>198</sup>.

**Tabelle 4: primärer Endpunkt (jeder Schlaganfall und Tod innerhalb von 120 Tagen) und weitere Endpunkte in der gepoolten Metanalyse aus EVA-3S, SPACE und ICSS<sup>198</sup>**

Outcome Ereignisse	CAS	CEA	Odds Ratio (95% CI)	p
Intention to treat Analyse (bis 120 Tage nach Randomisierung)				
Jeder Schlaganfall und Tod (primärer Endpunkt)	8,9%	5,8%	1,53 (1,20-1,95)	0.0006
Jeder invalisierende Schlaganfall und Tod	4,8%	3,7%	1,27 (0,92-1,74)	0.15
Tod	1,9%	1,3%	1,44 (0,84-2,47)	0.18
Jeder Schlaganfall	8,2%	4,9%	1,66 (1,28-2,15)	0.0001
Per Protokoll Analyse (bis 30 Tage nach Randomisierung)				
Jeder Schlaganfall und Tod (primärer Endpunkt)	7,7%	4,4%	1,74 (1,32-2,30)	0.001
Jeder invalisierende Schlaganfall und Tod	3,9%	2,6%	1,48 (1,01-2,15)	0.04
Tod	1,1%	0,6%	1,86 (0,87-4,00)	0.10
Jeder Schlaganfall	7,4%	4,3%	1,74 (1,31-2,32)	0.0001

CREST<sup>161</sup>: Im Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial wurden Patienten mit  $\geq 50\%$ igen symptomatischen<sup>NASCET</sup> (n=1.321) und  $\geq 60\%$ ige<sup>NASCET</sup> asymptomatischen (n=1.181) Carotisstenosen randomisiert. Die Studie zeichnet sich durch eine umfangreiche Vorbereitungsphase und ein konsequentes Monitoring aus, wobei darauf geachtet wurde, dass die Studienzentren die Qualitätskriterien der CEA einhalten. Zusätzlich zur neurologischen Bewertung wurden alle Patienten prä- und postprozedural hinsichtlich myokardialer Ischämien systematisch mittels EKG und Messung der Herzenzyme untersucht. Ein Herzinfarkt wurde gezählt, bei einer Kombination aus einer mindestens 2fachen Erhöhung der kardialen Enzyme (CK-MB oder Troponin)

plus Brustschmerzen (bzw. äquivalenten Symptomen) oder EKG-Veränderungen, die für eine akute Myokardischämie sprachen (ST-Absenkung oder –Erhöhung um >1mm in mindestens 2 kontinuierlichen Ableitungen).

Für den primären kombinierten Endpunkt „Schlaganfall, Tod und Myokardinfarkt periprozedural und nach 4 Jahren“ zeigten die Ergebnisse für CAS und CEA keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 5). Im symptomatischen Studienarm fand sich für CAS eine signifikant höhere prozedurale Schlaganfallrate/Letalität von 6% vs. 3,2% (p=0.02). In erster Linie war dieser Unterschied durch eine höhere Rate an ipsilateralen „minor strokes“ mit leichteren oder temporären neurologischen Defiziten bedingt (

**Tabelle 7).** Ähnlich wie in den CSTC-Daten zeigt sich eine Altersabhängigkeit der CAS-Komplikationsrate. Demnach profitieren jüngere Patienten unter 70 Jahren eher von einem Stent, als ältere, die mit der CEA bessere Behandlungsergebnisse aufweisen. Im Gegensatz zu den gepoolten Daten aus den europäischen Studien liegen die in der CREST-Studie erhobenen CAS Komplikationsraten für symptomatische und asymptomatische Stenosen innerhalb der für die CEA definierten Qualitätskriterien. Nach einem medianen Follow-up von 2,5 Jahren betrug die ipsilaterale Schlaganfallrate inkl. der prozeduralen Komplikationen 8% vs. 6,4% (p=0.14). Die Ereignisrate in der Nachbeobachtungszeit zeigte damit für beide CREST-Studienarme ähnlich wie in anderen RCTs keine signifikanten Unterschiede.

Die Inzidenz periprozeduraler myokardialer Ischämien betrug 1,1% nach CAS, und war mit 2,3% nach CEA (p=0.03) signifikant erhöht. Die nach einem Jahr erfasste Lebensqualität der Patienten war nach einem Schlaganfall stärker beeinträchtigt als nach einem periprozeduralen Myokardinfarkt.

**Tabelle 5: Primäre und weitere Endpunkte der CREST-Studie (mod. nach<sup>161</sup>)**

	Periprozedural			4-Jahres-Verlauf (inkl. prozedural)		
	CAS (n=1.262)	CEA (n=1.240)	P	CAS (n=1.262)	CEA (n=1.240)	P
Tod	0,7%	0,3%	n.s.	-	-	-
Schlaganfall	4,1%	2,3%	0.03	-	-	-
„major stroke“	0,9%	0,3%	n.s.			
„minor stroke“	2,9%	1,4%	0.009			
Myokardinfarkt (MI)	1,1%	2,3%	0.03	-	-	-
Jeder periprozedurale Schlaganfall , Tod oder Myokardinfarkt (30 Tage)	5,2%	4,5%	n.s.			
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall (alle)				6,4%	4,7%	0.03
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilateraler Schlaganfall (symptomatische Patienten)				8,0%	6,4%	0.03
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilateraler Schlaganfall (asymptomatische Patienten)				4,5%	2,7%	0.07

**Tabelle 6: Periprozedurale Komplikationen in CREST<sup>161</sup>, asymptomatische Patienten (n=1.181)**

	Periprozedural				4-Jahres-Verlauf (inkl. periprozedural)			
	CAS (n=594)	CEA (n=587)	HR	P	CAS (n=594)	CEA (n=587)	HR	p
Myokardinfarkt (MI)	1,2%	2,2%	0,55 (0,22-1,38)	0.20	-	-	-	-
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	2,5%	1,4%	1,88 (0,79-4,42)	0.15	4,5%	2,7%	1,86 (0,95-3,66)	0.07
Jeder periprozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	2,5%	1,4%	1,88 (0,79-4,42)	0.15	4,5%	2,7%	1,86 (0,95-3,66)	0.07
Jeder periprozedurale Schlaganfall, MI oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	3,5%	3,6%	1,02 (0,55-1,86)	0.96	5,6%	4,9%	1,17 (0,69-1,98)	0.56

**Tabelle 7: Periprozedurale Komplikationen in CREST<sup>161</sup>, symptomatische Patienten (n=1.321)**

	Periprozedural				4-Jahres-Verlauf (inkl. periprozedural)			
	CAS (n=668)	CEA (n=653)	HR	P	CAS (n=668)	CEA (n=653)	HR	P
Myokardinfarkt (MI)	1,0%	2,3%	0,45 (0,18-1,11)	0.08	-	-	-	-
Jeder prozedurale Schlaganfall oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	5,5%	3,2%	1,74 (1,02-2,98)	0.04	7,6%	6,4%	1,29 (0,84-1,98)	0.25
Jeder prozedurale Schlaganfall oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	6,0%	3,2%	1,89 (1,11-3,21)	0.02	8,0%	6,47%	1,37 (0,90-2,09)	0.14
Jeder prozedurale Schlaganfall, MI oder Tod oder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall	6,7%	5,4%	1,26 (0,81-1,96)	0.30	8,6%	8,4%	1,08 (0,74-1,59)	0.69

**Bewertung der Evidenz:** Nach den vorliegenden LL und Metaanalysen der RCTs für symptomatische Carotisstenosen gibt es nach wie vor Evidenz und Empfehlung zugunsten der CEA als Standardbehandlung der symptomatischen Carotisstenose. In der aktuellen nordamerikanischen LL wird CAS als Alternative zur CEA bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem allgemeinem Risiko empfohlen, sofern eine Komplikationsrate von 4-6% nicht überschreiten wird. Diese alternative Empfehlung beruht wesentlich auf der CREST Studie und wird im Vergleich zur CEA auf einem etwas niedrigerem Evidenzniveau (B statt A) gegeben. Auf der Basis von CREST und der aktuellen nordamerikanischen LL hat die FDA CAS inzwischen auch für Patienten mit normalem OP-Risiko zugelassen. Dies gilt nur für die in der CREST-Studie verwendete Technik mit der Auflage, weitere Qualitätssicherung im Rahmen eines Registers zu betreiben (FDA approval letter, 6. 5. 2011). Die CREST-Studie hat gezeigt, dass CAS auch bei symptomatischen Patienten die aus früheren Studien abgeleiteten Qualitätskriterien einhalten kann, so dass neben der CEA ein zweites risikoarmes Verfahren zur Verfügung steht<sup>199</sup>.

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

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

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

#### Methodenkritik und offene Fragen:

Von einigen Mitgliedern der Leitliniengruppe wurde die Qualität insbesondere der sogenannten europäischen Studien erheblich in Frage gestellt; vor allem hinsichtlich der Expertise der Stent-Operateure (mangelnde Fallzahl, Tutor-assistierte Prozeduren), unklarer Endpunktermittlung, unvollständigem Monitoring und ungenügender Fallzahl. Deshalb werden die Wertigkeit von Subgruppen- und Metaanalysen, sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse in den klinischen Alltag von einigen Mitgliedern angezweifelt. Auch um die methodischen Mängel der Studien genauer und unabhängig darzustellen, wurde im Rahmen der Erstellung dieser LL das Ärztliche Zentrum für Qualität und Qualitätssicherung (ÄZQ, Berlin) beauftragt, einen Evidenzbe-

richt zur Therapie der Carotisstenose mittels CEA versus CAS zu erstellen. Hierbei sollte die vorliegende Evidenz anhand bestimmter Kriterien im Hinblick auf die Validität der abzuleitenden Aussagen bzw. mögliche Verzerrungsrisiken (Bias) analysiert werden. Die Kriterien hierzu wurden durch die Leitliniengruppe festgelegt. Die wesentlichen Ergebnisse dieses Berichts werden im Folgenden wiedergegeben

### 8.2.10 Evidenzbericht des Ärztlichen Zentrum für Qualität und Qualitätssicherung (08/2010)<sup>200</sup>

Folgende methodische und inhaltliche Fragstellungen wurden bearbeitet:

1. Wie waren das Studiendesign und die Power der Studien? Welche Gründe führten zum Studienabbruch?
2. Inwieweit sind Angaben zur Patientenselektion und zum Patientenfluss (nach CONSORT) vorhanden?
3. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien vergleichbar? Sind Risikopatienten gleich verteilt?
4. Sind die Endpunkte und die Evaluationszeitpunkte in den Studien vergleichbar? Waren Subgruppenanalysen geplant? Ist die Altersabhängigkeit valide ableitbar? Wurden Angaben zur Restenosierung und den verwendeten Diagnosekriterien gemacht?
5. War ein vollständiges externes Datenmonitoring während der Studie gegeben?
6. Wie war der jeweilige Erfahrungsstand der Behandler?
7. Inwieweit waren die durchgeführten Therapien standardisiert?
8. War die periinterventionelle antithrombotische Therapie vergleichbar?

**Ergebnisse des Evidenzberichts:** Von den analysierten 12 Studien<sup>158-160,193-197,201-206</sup> wies keine Studie eine ausreichende Fallzahl und Power auf, um die Gleichwertigkeit der Behandlungen sicher zu belegen. Die Studien mit Fallzahlberechnung waren als Äquivalenzstudien bzw. Nichtunterlegenheitsstudien angelegt. Die Gründe für einen Abbruch der Studien waren weit höhere als erwartete Komplikationsraten für CAS und/oder eine weit höhere als geplante erforderliche Fallzahl und langsame Rekrutierung. Während die Angaben zum Patientenfluss (nach CONSORT) in fast allen Studien gegeben waren, wiesen nur wenige Studien Angaben zur Patientenselektion auf. Lediglich 2 Studien wiesen ein vollständiges externes Datenmonitoring auf. Die Studien zeigten heterogene Einschlusskriterien und unterschiedliche kombinierte Endpunkte. Subgruppenanalysen waren nur in wenigen Fällen mehr als explorativ. Eine Altersabhängigkeit für die CAS-Ergebnisse ist aus den Studien ableitbar, nicht jedoch eine bestimmte Altersgrenze. Die Vorerfahrung der Behandler, die Standardisierung der Techniken sowie die gegebene antithrombotische Therapie waren unterschiedlich. Eindeutige Assoziationen zu den erzielten Ergebnissen waren nicht abzuleiten. Bei unterschiedlichen Kriterien und Erhebungszeitpunkten wiesen 3 (größere) Studien signifikant höhere Raten an schweren Restenosen bei CAS und 3 (kleinere) Studien keinen Unterschied auf. Eine statistisch signifikante Korrelation des Grades an Restenosierung mit entsprechenden klinischen Symptomen im Zeitraum wurde nicht nachgewiesen.

Im Hinblick auf die Heterogenität der Studien ist ein Nichteinschluss in eine Metaanalyse gerechtfertigt zum Beispiel im Hinblick auf eingesetzte Techniken, Risikofaktoren für die Behandlungen oder unterschiedliche Ereigniswahrscheinlichkeiten für symptomatische bzw. asymptomatische Patienten.

In die Metaanalyse von Meier et al, 2010 gingen Ergebnisse aus elf Studien ein. Meier et al. schlossen aus inhaltlichen Erwägungen keine Studie aus. Sie analysierten die Ergebnisse von CAS und CEA im Hinblick auf das jeweilige relative Risiko für Endpunktereignisse, nicht im Hinblick auf absolute Werte. Die Metaanalyse zeigt für den primär untersuchten kombinierten Endpunkt „Risiko für periinterventionellen Tod oder Schlaganfall— ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für die CEA als für CAS (OR 0,67 95 % KI 0,47-0,95). Dieses Ergebnis wurde vor allem durch ein niedrigeres Risiko für Schlaganfall bei der CEA im Vergleich zu CAS erzielt (OR 0,65; 95%KI 0,43-1,00; p=0,049). Der Unterschied wird wesentlich durch das Auftreten von nicht stark funktionsbeeinträchtigendem Schlaganfall erzielt. Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko für Herzinfarkte für CEA als für CAS (OR 2,69; 95 % KI 1,06-6,79, p=0,036) sowie ein statistisch signifikant höheres Risiko für Hirn -oder Halsnervenläsionen. Die Konfidenzintervalle der Ergebnisse sind jeweils sehr breit. Dies macht die Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien deutlich und die hierfür insgesamt zu kleine Fallzahl, um sichere Ergebnisse zu erzielen.

Die im Mai 2010 nach der Publikation der Metaanalyse von Meier et al. veröffentlichte Studie CREST zeigt für ein Kollektiv von symptomatischen und asymptomatischen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied der CAS im Vergleich mit der CEA für einen primären kombinierten Endpunkt für periinterventionelle Ereignisse. Dieser Endpunkt beinhaltet neben Schlaganfall und Tod auch das Auftreten eines Herzinfarkts sowie den gleichzeitigen Schlaganfall bis nach 4 Jahren (bei im Median 2,5 Jahren Nachbeobachtungszeit). Das 95%-Konfidenzintervall der erreichten Hazard-Ratio von 1,11 liegt zwischen 0,81-1,51 und zeigt damit ebenfalls eine große Unsicherheit des Ergebnisses. Wird der periinterventionelle Endpunkt von Meier et al. betrachtet: „Risiko für periinterventionellen Tod oder Schlaganfall“ zeigt sich für symptomatische Patienten wie in der Metaanalyse ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für CEA im Vergleich zu CAS (angegeben ist die höhere Hazard Ratio für CAS: 1,89; 95% KI 1,11-3,21), für asymptomatische Patienten ist das Risiko ebenfalls niedriger, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Hazard Ratio für CAS 1,88 95% KI 0,74-4,42). Bei Betrachtung beider Gruppen ist das Ergebnis wiederum statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von CEA (höhere Hazard Ratio CAS: 1,90 95%KI 1,21-2,98). Die Einzelergebnisse von CREST zeigen periinterventionell ebenso weniger Schlaganfälle für CEA im Vergleich zu CAS, statistisch signifikant für die Gruppe symptomatischer Patienten (angegeben ist das erhöhte Risiko von CAS: HR 1,74 95%KI 1,02-2,98), nicht statistisch signifikant für asymptomatische Patienten bei ebenfalls gleichem Ergebnis (CAS HR 1,88 95% KI 0,79-4,42) und statistisch signifikant für die Gesamtgruppe (CAS HR 1,79 95%KI 1,14-2,82). Die aufgetretenen Schlaganfälle wurden zu über 75% als „Minor Strokes“ klassifiziert.

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

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

**Fazit des Evidenzberichts:** Bisher liegt kein sicherer Vergleich von CAS mit CEA unter randomisierten kontrollierten Bedingungen vor. Das Ergebnis der CREST-Studie stimmt bei Betrachtung der entsprechenden Ereignisse mit dem Ergebnis der Metaanalyse von Meier et al, 2010 überein. Der Unterschied liegt in der Definition des primären Endpunktes. Dieser muss hinsichtlich seiner klinischen Wertigkeit diskutiert werden. Im Hinblick auf Einflussfaktoren für ein besseres oder schlechteres Ergebnis der CAS-Intervention können aus den Studiendaten keine sicheren Aussagen hinsichtlich der geprüften Kriterien getroffen werden. Dies bedeutet nicht, dass diese für die erzielten Ergebnisse nicht relevant sind. Sowohl für CEA als auch für CAS sind Bedingungen größtmöglicher periinterventioneller Sicherheit zu gewährleisten<sup>200</sup>.

Der Evidenzbericht des ÄZQ lag der 2.Konsensus-Konferenz vor und wurde in den konsentierten Empfehlungen berücksichtigt. Die Frage des optimalen primären Endpunkts für RCTs CEA vs. CAS wurde bezüglich der Berücksichtigung des Myokardinfarkts im primären Endpunkt kontrovers diskutiert. Insbesondere aus kardiologischer Sicht wurde festgehalten, dass jede prozedurale myokardiale Ischämie einen relevanten Einfluss auf die Langzeitprognose habe und deshalb unbedingt in einem kombinierten Endpunkt enthalten sein sollte beim Vergleich zweier Therapiealternativen zur Prophylaxe eines Schlaganfalls. Dies betrifft auch sog. non-q-wave-Infarkte und Infarkte, die durch ein systematisches Screening vor und nach CEA/CAS mittels EKG-Veränderungen oder typischer klinischer Symptomatik verbunden mit einem Anstieg diagnostischer Myokardmarker diagnostiziert worden sind (wie in CREST). Aus neurologischer und gefäßchirurgischer Sicht wurde dargelegt, dass alle myokardialen Ischämien als sekundäre Endpunkte nicht aber als primärer Endpunkt erfasst werden sollten, da CEA und CAS als Methoden zur Schlaganfallprävention untersucht werden und nicht zur Verbesserung des Langzeitüberlebens. Außerdem gibt es für den kombinierten Endpunkt keinerlei wissenschaftliche Evidenz, dass eine Intervention der Stenose im Vergleich zu einer konservativen Therapie überlegen ist. Zusätzlich wurde darauf hingewiesen, dass ein Screening nach (subklinischen) zerebralen (Mikro-)embolien mittels diffusionsgewichteter MRT (DWI) sinnvoll sei. Dies ist bisher nur in einer Substudie des ICSS Trials erfolgt, die 1-3 Tage postprozedural signifikant häufiger DWI-Läsionen nach CAS im Vergleich zur CEA erbrachte (46% vs. 14%, OR 5,21; 95% CI 2,78–9,79; p<0,0001)<sup>207</sup>. Dies bestätigt Daten aus einem SR, in welchem sich nach CAS ebenfalls ca. 6xmal häufiger DWI-Läsionen fanden als nach CEA (OR 6,1; 95%CI 4,19-8,87; p<0,01)<sup>208</sup>. Der Effekt derartiger Läsionen auf das kognitive Leistungsvermögen ist Gegenstand laufender Studien und kann noch nicht abschließend beurteilt werden<sup>209,210</sup>.

**Lebensqualität:** Lediglich in zwei Studien wurden die Lebensqualität als sekundärer Endpunkt untersucht (CREST<sup>161</sup>, CAVATAS<sup>211</sup>). Für CAVATAS liegen Auswertungen aus einer Subgruppe von zwei Zentren anhand der Fragebögen SF-36 und EUROQuol vor, die keine Unterschiede in der (periinterventionellen) Lebensqualität von

Patienten mit CEA oder CAS angeben. Die Autoren von CREST fokussierten auf die Bedeutung der Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt für die betroffenen Patienten bis zu einem Jahr. Verwendet wurde der SF-36. Eine Erhebung der körperlichen und mentalen Gesundheit fand vor der Intervention und eine Woche sowie ein und zwölf Monate danach statt. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der subjektiven Einschätzung der körperlichen Gesundheit fand sich nach einem Jahr für Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten – auch einen Schlaganfall mit nicht persistierender Funktionsbeeinträchtigung – nicht aber für Patienten mit einem Herzinfarkt. Eine statistisch signifikante Verschlechterung der mentalen Gesundheit nach einem Jahr zeigte sich nur für Schlaganfall-Patienten mit sog. „minor strokes“, tendenziell betraf dies auch Patienten mit schwerem Schlaganfall, nicht aber die in CREST ermittelten Myokardinfarkt-Patienten. Da in den anderen Studien keine Erhebungen zur Lebensqualität erfolgten, kann hinsichtlich dieses Endpunktes derzeit ebenfalls keine sichere Aussage abgeleitet werden<sup>200</sup>.

**Anhaltende CAS-Kontroversen und Perspektiven:** Auch nach Diskussion des Evidenzberichts und Konsentierung der Empfehlungstexte gibt es bezüglich der Wertigkeit von CAS bei symptomatischen kontroverse Diskussionen. Die Ergebnisse der RCTs machen deutlich, dass CAS in der Phase rascher technischer Entwicklung und Einführung in die Klinik ohne jahrelange Erfahrung der CEA nicht überlegen ist, sondern die hohen Standards der chirurgischen Behandlung noch nicht flächendeckend erreicht hat. Nach den Ergebnissen der ICSS-Studie sind mikroembolisch bedingte leichtere Schlaganfälle wahrscheinlich der Hauptgrund für die erhöhte klinische Komplikationsrate<sup>207</sup>. Die Altersabhängigkeit der CAS-Komplikationsrate deutet auf die generalisierte Atherosklerose als Risikofaktor für die endovaskuläre Therapie hin. Die CREST-Daten zeigen bezüglich der Schlaganfall-Komplikationen zwar immer noch eine Überlegenheit der CEA, die CAS-Komplikationsrate liegt hier jedoch im Gegensatz zu EVA-3S und ICSS innerhalb der anhand der CEA-Studien definierten Qualitätskriterien.

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

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

### 8.3 Wie sehen Patienten die Alternative CEA oder CAS?

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

#### 8.3.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Es können keine evidenz-basierten Empfehlungen gegeben werden, da keine guten Daten zur Patientenpräferenz bez. CEA oder CAS vorliegen.	GCP	-

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

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

**Leitliniensynopse:** In den Referenzleitlinien zur Primärprävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der zerebralen Ischämie finden sich zu dieser Frage keine eindeutigen Aussagen. In der aktuellen nordamerikanischen LL zum Management extracranieller Carotis- und Vertebralisläsionen wird für Indikationsstellung bei der asymptomatischen Carotisstenose eine starke Empfehlung ausgegeben, neben den Co-Morbiditäten, der Lebenserwartung und anderen individuelle Faktoren auch die Präferenz des Patienten für die endovaskuläre oder die operative Therapie zu berücksichtigen (LoE C). In der schottischen LL aus dem Jahr 2008 (siehe auch Tabelle 22) wird in einer Grad A Empfehlung darauf hingewiesen, dass Schlaganfall-Patienten und deren Betreuer leicht zugängliche und leicht verständliche individuelle Informationen zu folgenden Themen erhalten sollten: medizinische Informationen, Folgen des Schlaganfalls, Erfahrungen anderer Patienten und Pfleger, häusliche Behandlung und Ratschläge für Lebenspartner und das soziale Umfeld<sup>45</sup>. Die Effektivität von Patienten- und Betreuerinformationen ist jedoch nicht eindeutig belegt. Während des Krankenhausaufenthalts werden besonders Informationen zur Schlaganfallursache und künftigen Schlaganfallprävention gewünscht. Pflegende sind besonders an kognitiven und emotionalen Folgen des Schlaganfalls interessiert. Nach 6 Monaten sind Patienten und Pflegende besonders an Möglichkeiten zur Prävention eines erneuten Schlaganfalls interessiert<sup>212</sup>. In einem Cochrane Review aus dem Jahr 2009 wird gezeigt, dass Informationsveranstaltungen („outpatient educational sessions“) effektiver sein können als Informationsflyer allein<sup>213</sup>.

**Systematische Reviews:** keine Angaben

**Weitere Studien:** In der Literatur findet sich eine Studie zur Präferenz „CEA oder CAS“ bei Patienten mit hochgradiger Carotisstenose<sup>214</sup>. 43 Patienten wurden vor der stationären Aufnahme von einem unabhängigen Untersucher befragt. 60% der Befragten entschieden sich für die OP und 40% für CAS, sofern das Risiko beider Prozeduren <3,8% liegen würde. Außerdem wurde mit Hilfe einer visuellen Analog-Skala (VAS) der mutmaßliche subjektive Gesundheitszustand für 3 verschiedene postprozedurale Konditionen geschätzt: schwerer Schlaganfall VAS 0,239, leichter Schlaganfall VAS 0,635, Narbe am Hals VAS 0,971. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass 40% der Patienten CAS wünschten, eine Narbe am Hals sei für die Patienten irrelevant.

**Bewertung der Evidenz:** Derzeit können keine evidenz-basierten Empfehlungen gegeben werden, da keine guten Daten zur Patientenpräferenz bezüglich CEA oder CAS vorliegen (GCP).

**Methodenkritik/offene Fragen:** Die Frage der „patient preference“ für das eine oder andere Verfahren ist unzureichend untersucht. Einen großen Einfluss auf die Verfahrenswahl hat sicherlich die Empfehlung der behandelnden Ärzte. Untersuchungen zur Alternative/Präferenz einer konservativen vs. einer invasiven Therapie liegen nicht vor. Weitere Studien zur Wahrnehmung bzw. Risikoeinschätzung der eigenen Erkrankung („perception“) und zur Methodenpräferenz („patient preference“: konservativ – operativ – endovaskulär) sind notwendig.

## 8.4 Ist die Eversions TEA mit unterschiedlich hohen Erfolgs-, Komplikations-, und Rezidivraten als die konventionelle TEA mit oder ohne Patch assoziiert?

**Autor:** Hans-Henning Eckstein (DGG)

### 8.4.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Die Operationsmethode (Eversions-TEA oder konventionelle TEA) sollte in Abhängigkeit von der persönlichen Erfahrung des Chirurgen erfolgen	↑	1
B	Bei der konventionellen TEA führt die Anwendung einer Patchplastik zu einer signifikanten Reduktion der perioperativen Schlaganfallrate und Letalität sowie der perioperativen Verschlussrate der A.carotis interna und Rate an Rezidivstenosen im follow-up.	↑↑	1
C	Die klinischen und morphologischen Unterschiede zwischen den einzelnen Patch-Materialien sind gering. Dacron-Patches sind mit einer etwas höheren Rate an perioperativen Schlaganfällen und Rezidivstenosen assoziiert.	↑	2
D	Venen-Patches tendieren etwas häufiger zu Pseudoaneurysmen, synthetische Patches etwas häufiger zu Patchinfektionen. Bei Verwendung der V. saphena magna (VSM) sollte diesen einen Durchmesser von mindestens 3,5mm haben, die gedoppelte V. jugularis externa oder V. facialis stellen eine Alternative zur VSM dar.	↔	4

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** In der aktuellen LL der SVS<sup>42</sup> wird eine klare Empfehlung gegeben, eine CEA mit Patchplastik oder eine Eversions-TEA durchzuführen, da hierdurch im Vergleich zur CEA mit Direktnaht das Risiko früher und späterer Komplikationen gesenkt wird (Grade 1, LoE A, Tabelle 14). In der LL der ESVS<sup>19</sup> wurden drei Cochrane Reviews zum Vergleich verschiedener OP-Verfahren, dem Stellenwert einer Patchplastik und zum optimalen Patchmaterial ausgewertet (Tabelle 17).

- **Eversions-TEA vs. konventionelle TEA** (Cochrane Review 2001<sup>215</sup>): Die Auswertung von fünf RCTs (n=2.465 Patienten, n=2.589 Arterien) erbrachte keine signifikanten Unterschiede bez. der perioperativen Schlaganfallrate/Letalität (1,7% vs. 2,6%, OR 0,44; 95%CI 0,10-1,82) und der Schlaganfallrate im follow-up (1,4% vs. 1,7%, OR 0,84; 95%CI 0,43-1,64). Die E-TEA war mit einer signifikant niedrigeren Rate an >50%igen Rezidivstenosen assoziiert (2,5% vs. 5,2%, OR 0,48; 95%CI 0,32-0,72), dies war jedoch ohne Einfluss auf die Anzahl neuer neurologischer Ereignisse während der Nachbeobachtung. Der Vergleich der E-TEA mit der konventionellen TEA mit Patchplastik erbrachte keine unterschiedlich hohe Rate an Rezidivstenosen. Lokale Komplikationen traten nach beiden Verfahren gleich häufig auf.
- **Patchplastik** (Cochrane Review 2009<sup>216</sup>): In 10 RCTs wurden 2.157 Operationen durchgeführt. Das follow-up variierte von der Entlassung aus dem Krankenhaus bis zu 5 Jahre. Die Patchplastik war dabei im Vergleich zur direkten Naht mit einer signifikanten Reduktion von perioperativen ipsilateralen Schlaganfällen (OR 0,31; 95%CI 0,15-0,63; p=0,001) und ipsilateralen Schlaganfällen im Langzeitverlauf (OR 0,32; 95%CI 0,16-0,63; p=0,001) assoziiert. Das kombinierte Risiko "Schlaganfall/Tod" war in der Patchgruppe signifikant niedriger (OR 0,58; 95%CI 0,33-1,01; p=0,06). Das Risiko eines perioperativen Verschlusses der A. carotis interna wird durch eine Patchplastik signifikant reduziert (OR 0,18; 95%CI 0,08-0,41; p=0,0001). Außerdem führt die Durchführung einer Patchplastik zu einer signifikanten Reduktion von Rezidivstenosen (8 Studien, OR 0,24; 95%CI 0,17-0,34, p<0.00001). Im Follow-up treten nach Patch-Plastik signifikant seltener ipsilaterale Schlaganfälle auf (OR 0,32; 95%CI 0,16-0,63; p=0,001). Keine Unterschiede zeigten sich bezüglich Wundinfektionen, Nervenläsionen oder Pseudo-

aneurysmen. Allerdings wurden signifikant häufiger nach Direktnaht eine operative Revision („return to theatre“) innerhalb von 30 Tagen durchgeführt werden (OR 0,35; 95%CI 0,16-0,79).

- **Patchmaterial** (Cochrane Review 2009<sup>216</sup>). In 13 RCTS wurden 2.083 CEAs durchgeführt. Hierbei wurde körpereigene Vene mit PTFE (7 Studien) und in 6 Studien Dacron mit einem anderen Patchmaterial verglichen. Der Vergleich Vene vs. prothetisches Patchmaterial erbrachte keine Unterschiede bez. der Endpunkte: jeder perioperative Schlaganfall, ipsilateraler parioperativer Schlaganfall, Tod, perioperativer Schlaganfall/Tod. Pseudoaneurysmen treten nach Prothesenpatchplastik seltener auf als nach Venenpatchplastik (OR 0,09; 95%CI 0,02-0,49). Allerdings ist aufgrund des seltenen Auftretens von Pseudoaneurysmen die klinische Signifikanz dieses Ergebnisses unsicher. Keines der beschriebenen Pseudoaneurysmen rupturierte oder verursachte einen Schlaganfall.

Im direkten Vergleich Dacron vs. anderer synthetischer Patchmaterialien war Dacron mit einer höheren Rate an perioperativen neurologischen Ereignissen (Schlaganfall und TIA;  $p=0,03$ ) sowie einer höheren Rate an frühen Rezidivstenosen nach 30 Tagen ( $p=0,004$ ) verbunden. Im Verlauf >1 Jahr (5 Studien) zeigt sich nach Dacron-Patches eine erhöhte Anzahl von Schlaganfällen ( $p=0,03$ ), Schlaganfällen und Todesfällen ( $p=0,02$ ) und Rezidivstenosen ( $p<0,0001$ ). Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse bleibt jedoch aufgrund der wenigen Ereignisse im follow-up unsicher.

#### Sonstige Originalarbeiten und Übersichten:

- **Patchrupturen:** Fallberichte aus den 90er Jahren berichteten, dass die am Knöchel entnommene V. saphena magna (VSM) eher zur Patchruptur neigt, als die VSM vom Oberschenkel oder aus der Leiste. Vergleichende Untersuchungen liegen nicht vor, die Inzidenz der Venen-Patch-Ruptur ist mit <1% insgesamt sehr niedrig. In einer klinischen Serie konnte gezeigt werden, dass der sog. „Patchruptur-Druck“ direkt mit dem Durchmesser der VSM korreliert und Venen mit einem Durchmesser von >3,5mm sehr selten zu einer Patchruptur prädisponieren<sup>217</sup>.
- **Patchinfektionen** Die Inzidenz früher oder später Infektionen aller Patch-Rekonstruktionen wird in einer rezenten systematischen Übersicht mit einer Häufigkeit von 0,25% - 0,5% angegeben, nach Durchführung einer synthetischen Patchplastik liegt die Inzidenz bei 0,37% - 1,76%<sup>218</sup>. Mitteilungen zu infizierten Venen-Patches stellen in der Literatur Raritäten dar<sup>219</sup>. Wundkomplikationen (oberflächliche Infektionen, Hämatome) prädisponieren zu einer späteren Patchinfektion<sup>220</sup>. Die operative Therapie infizierter Carotis-Patches ist mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate assoziiert (perioperativer Schlaganfall 6%, perioperative Letalität 5%, Reinfektion 8%, Hirnnervenläsionen 8%<sup>218</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Datenlage zur Eversions-TEA vs. konventioneller TEA zeigt relativ klar, dass keine der beiden Methoden im Vorteil ist. Eine niedrigere Restenoserate nach E-TEA war im EVEREST<sup>221</sup> Trial nur im Vergleich zur Direktnaht, nicht aber im Vergleich zur Patchplastik nachweisbar. Die klinischen und morphologischen Unterschiede zwischen den einzelnen Patch-Materialien sind gering. Dacron-Patches sind in mit einer etwas höheren Rate an Rezidivstenosen assoziiert, die Datenlage ist aber inkonsistent, außerdem ist ein Endpunkt „Rezidivstenose nach 30 Tagen“ kritisch zu beurteilen, da hierdurch in erster Linie belassene Plaquereste (somit Residualstenosen) oder Nahtstenosen zum Ausdruck gebracht werden, aber keine eigentlichen Rezidivstenosen. Die perioperativen Komplikationsraten erscheinen ebenfalls vergleichbar. Venen-Patches tendieren etwas häufiger zu Pseudoaneurysmen, synthetische Patches etwas häufiger zu Patchinfektionen. Bei Verwendung der VSM sollte diesen einen Durchmesser von mindestens 3,5mm haben, die gedoppelte V. jugularis externa oder V. facialis stellen eine Alternative zur VSM dar. Die technologische Weiterentwicklung der prothetischen Patchmaterialien könnte ebenfalls zu einer Verbesserung der Ergebnisse geführt haben.

## 8.5 Ist bei Patienten mit einer hochgradigen extracraniellen Carotisstenose die alleinige PTA im Vergleich zur PTA mit Stent unterschiedlich hohen Erfolgs-, Komplikations- und Rezidivraten assoziiert?

**Autoren:** Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

### 8.5.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Für die endovaskuläre Behandlung von Carotisstenosen ist die primäre Stentimplantation als Methode der Wahl anzusehen	↑↑	2b

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse:** Die aktuellen LL gehen klar von der Stentimplantation als Standardeingriff bei der interventionellen Therapie der Carotisstenose aus. Die alleinige Ballonangioplastie wird nicht mehr diskutiert und war auch nicht Gegenstand der neueren RCTs.

**RCTs und sonstige Originalarbeiten:** Die reine Ballondilatation konnte sich aufgrund der Risiken, zerebrale Embolien und inkonsistente, durch Dissekte und elastische Rückstellkräfte eingeschränkte Rekanalisationsergebnisse, zunächst nicht durchsetzen und blieb auf einige Pionierzentren beschränkt. Die primäre Stentimplantation wurde in den 90er Jahren mit dem Ziel einer zuverlässigen Aufweitung des Lumens und Fixierung des Plaquematerials durch die Maschen des Stents eingeführt<sup>222</sup>. Daten aus Studien mit höherer wissenschaftlicher Evidenz fehlten in dieser Phase. Die CAVATAS-Studie<sup>202</sup> war die erste große prospektive, randomisierte, multizentrische Studie, in der ein direkter Vergleich der Operation (n=253) mit der endovaskulären Behandlung (n=251) von Carotisstenosen durchgeführt wurde. Die endovaskulär behandelten Patienten wurden zu 74% (n=158) nur mit Ballondilatation und - erst nach Einführung der Stents im Studienverlauf - zu 26% (n=55) mit Stents behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie, schwerer Schlaganfall und Tod im ersten Monat, trat nach Operation und Angioplastie gleich häufig auf (5,9% und 6,4%). Jeglicher ipsilateraler Schlaganfall (definiert als Symptombdauer mehr als sieben Tage, keine TIAs) oder Tod war ebenfalls gleich häufig (9,9% und 10%). Hirnblutungen traten innerhalb von zwei bis neun Tagen auf und waren bei beiden Eingriffen gleich häufig. Schwere Schlaganfälle und Tod nach drei Jahren (einschließlich der perioperativen Zeit) waren mit 14,2% und 14,3% fast identisch. Unterschiede gab es bzgl. der Hirnnervenverletzungen (9% ausschließlich nach Operation), schwer wiegende Wundhämatome (7% nach Operation), und der Häufigkeit von Restenosen/Verschlüssen nach einem Jahr (18% nach endovaskulärer Behandlung, 5% nach OP). In der CAVATAS-Originalarbeit findet sich keine Subgruppenanalyse Stent vs. Angioplastie. In der Diskussion wird die primäre Stentimplantation als die Technik der Wahl beschrieben (sicherer, weniger Plaquerupturen, weniger Dissektionen). McCabe<sup>223</sup> veröffentlichte 2005 eine CAVATAS Subgruppenanalyse zur Frage Ballonangioplastie versus Stenting: nach einem Monat zeigten sich signifikant weniger Restenosen nach Stent als nach alleiniger PTA; nach einem Jahr bestand immer noch ein Unterschied, dieser war aber nicht mehr signifikant. Nach Analysen aus dem ProCAS-Register war eine PTA ohne Stent ein signifikanter Prädiktor für periinterventionelle Komplikationen<sup>224</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Überlegenheit der Stent-geschützten Carotisangioplastie gegenüber der alleinigen PTA ist nicht durch Studien mit hohem Evidenzniveau nachgewiesen. Dennoch hat sich – wie in anderen Gefäßterritorien - die primäre Carotisstentimplantation als Methode der Wahl entwickelt, die inzwischen auch nicht mehr in Frage gestellt wird. Vergleichstudien Stent vs. PTA sind nicht mehr zu erwarten und nicht sinnvoll.

## 8.6 Wie ist das periprozedurale (OP, endovaskulär) Risiko bei Patienten mit asymptomatischen, symptomatischen oder bilateralen Stenosen, welche klinischen und morphologischen Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert?

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

### Vorbemerkung

Das perioperative Risiko bei Eingriffen an der extracraniellen A.carotis wird eingeteilt in:

- **Perioperative Todesfälle.** Mögliche Ursachen sind: perioperativer Schlaganfall, kardial (Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen), respiratorisch (Aspiration, Pneumonie) oder thromboembolisch (fulminante Lungenembolie).
- **Periprozeduraler Schlaganfall:** zerebrale/retinale Ischämie, zerebrale Blutung. Ursachen sind: Clamping-Ischämie, sofortige oder verzögerte Thrombose im Bereich der Carotisrekonstruktion, zerebrale Blutung, andere Emboliequellen (Aortenbogen, Herz).
- **Systemische/Medizinische Komplikationen:** kardial, respiratorisch, venöse Thromboembolien, Nierenversagen, andere
- **Lokale Komplikationen:** Nervenläsionen, Wundinfektionen, Nachblutungen, Gefäßverletzungen

### 8.6.1 Empfehlungen zum Risiko eines perioperativen Schlaganfalls oder perioperativen Todes

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Das perioperativen Schlaganfall- und Todesfallrisiko ist bei symptomatischer Carotisstenose höher als bei asymptomatischer Stenose	↑↑	1

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** In der aktuellen US-amerikanischen LL zur Carotisstenose wird auf mehrere SR Bezug genommen. So konnte in einem SR bereits 1996 gezeigt werden, dass die CEA einer symptomatischen Carotisstenose mit einem signifikant höheren perioperativen Schlaganfallrate/Letalität assoziiert ist (3,35% vs. 5,18%, OR 0.61, 95%CI 0,51-0,74)<sup>225</sup>. In einem weiteren SR aller 383 publizierten Studien der Jahre 1980-2000 zeigte sich ebenfalls eine höhere perioperative Schlaganfallrate/Letalität für symptomatische im Vergleich zu asymptomatische Stenosen (OR 1,62; 95%CI, 1,45-1,81; p<0.00001; 59 Studien). Das OP-Risiko war außerdem erhöht nach einer TIA versus einer okulären Symptomatik (OR 2,31; 95%CI, 1,72-3,12; p<0.00001; 19 Studien) und für die CEA von Rezidivstenosen versus primärer Stenosen (OR 1,95; 95%CI, 1,21-3,16; p=0.018; 6 Studien). Dringend oder notfallmäßig durchgeführte CEAs hatten ebenfalls ein deutlich höheres Risiko (19,2%, 95%CI, 10,7-27,8) als die CEA bei symptomatischen, aber neurologisch stabilen Patienten (OR 3,9; 95%CI, 2,7-5,7; p<0.001; 13 Studien). Hierbei zeigte sich allerdings kein Hinweis, dass die CEA innerhalb von 3 Wochen im Vergleich zur OP zwischen der 4. und 6. Woche nach dem Indikatorereignis mit einem höheren Risiko belastet war (OR 1,13; 95%CI, 0,79-1,62; p=0.62; 11 Studien)<sup>101</sup>.

In einem Cochrane Review zur CEA asymptomatischer Stenosen (3 RCTs, n=5.223 Patienten) betrug das perioperative Risiko für den Endpunkt „Schlaganfall/Tod“ 2,9%<sup>22</sup>. Das perioperative Risiko innerhalb der RCTs zum „best medical treatment (BMT)“ versus der CEA symptomatischer Carotisstenosen (NASCET, ECST, VA Trial) wurde in mehreren Reviews zusammengestellt<sup>101,226,227</sup> (siehe auch Tabelle 33). Das perioperative Schlaganfallrisiko betrug bei <30%igen Stenosen 6,7%, bei 30-49%igen Stenosen 8,4%, bei 50-69%igen Stenosen 8,4% und bei 70-99%igen Stenosen 6,2% (Tabelle 3, Kap. 8.2.8).

Insgesamt hat sich die perioperative Letalität/Schlaganfallrate bei Patienten mit symptomatischer Stenose seit 1985 nicht verringert (bis 1980 7,7%, 1980-1984 5,5%, 1985-1989 5,3%, 1990-1994 4,6%, 1995-1999 4,6%, 2000-2008 4,9%). Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass seit 1980 das Durchschnittsalter der

Patienten von 60 auf 70 Jahre zugenommen hat. Durchgehend wird in Studien mit neurologischen Co-Autoren eine höhere Komplikationsrate mitgeteilt, als in Publikationen mit alleinigen chirurgischen Autoren (3,9% vs. 5,6%,  $p < 0.001$ )<sup>228</sup>.

Die deutlich höhere Komplikationsrate der Notfall-CEA wurde in einem aktuellen SR der englischsprachigen Literatur der Jahre 1984-2007 bestätigt<sup>177</sup>. Bei 176 Patienten mit crescendo-TIA (12 Studien) betrug die perioperative Komplikationsrate für die Endpunkte „Schlaganfall“ 6,5% (95%CI 3,4-10,4), „Schlaganfall und Tod“ 9,0% (95%CI 4,3-15,1) und „Schlaganfall, Tod und schwere kardiales Ereignis“ 10,9% (95%CI 5,5-17,9). Bei Patienten mit einem progredienten Schlaganfall („stroke-in-evolution“,  $n=114$ ) lagen die entsprechenden Ereignisraten deutlich höher mit 16,9% (95%CI 9,2-26,2), 20,0% (95%CI 12,5-28,6) und 20,8% (95%CI 13,2-29,6).

Weitere RCTs: In einer aktuellen Studie der Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC) wurden die Originaldaten der europäischen RCTs CEA versus CAS (SPACE, EVA3S, ICSS) zusammen ausgewertet<sup>198</sup>. Das 120-Tages-Risiko eines Schlaganfalls oder Tod betrug in der intention-to-treat-Analyse nach CAS ( $n=1.725$ ) 8,9%, nach CEA ( $n=1.708$ ) 5,8% (OR 1,53, 95%CI 1,20-1,95,  $p=0.0006$ ). Das entsprechende Risiko eines schweren Schlaganfalls oder Tod betrug 4,8% vs. 3,7% (OR 1,27, 95%CI 0,92-1,74,  $p=0.15$ ). Das alleinige Schlaganfallrisiko betrug 8,2% vs. 4,9% (OR 1,66, 95%CI 1,28-2,15,  $p=0.0001$ ) (**Tabelle 4**, Kap. 8.2.9). In CREST betrug die prozedurale Schlaganfallrate/Letalität nach CAS bzw. CEA bei asymptomatischen Stenosen 2,5% vs. 1,4% (HR 1,88, 95%CI 0,79-4,42,  $p=0.15$ ), bei symptomatischen Stenosen 6% vs. 3,2% (HR 1,89, 95%CI 1,11-3,21,  $p=0.02$ ) (s.a. **Tabelle 5** bis

**Tabelle 7**, Kap. 8.2.9)<sup>161</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Es ist evident, dass die CEA einer symptomatischen Stenose mit einem höheren Schlaganfall/Todesfallrisiko assoziiert ist als die CEA einer asymptomatischen Stenose. Neurologisch instabile Patienten (c-TIA, progredienter Schlaganfall) haben ein deutlich erhöhtes OP-Risiko.

### 8.6.2 Empfehlungen zum Einfluss einzelner klinischer und morphologischer Faktoren für das perioperative Schlaganfall- und Todesfallrisiko

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Mit zunehmendem Lebensalter steigt die perioperative Letalität bei Männern und Frauen, nicht jedoch die Schlaganfallrate.	↑↑	2
B	Die früh-elektive CEA (innerhalb der ersten 2 Wochen nach Indexereignis) ist im Vergleich zu einer verzögerten CEA (> 2 Wochen) nicht mit einer signifikant höheren Komplikationsrate assoziiert.	↑↑	2

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

#### Leitliniensynopse:

In den LL der ESO und der kanadischen LL werden Stenosen an chirurgisch nicht erreichbarer Lokalisation, Rezidivstenosen nach CEA und radiogene Stenosen als Subgruppen benannt, die sich nicht optimal für eine CEA eignen<sup>229</sup>. Siehe Tabelle 16 und Tabelle 20.

USA 2011<sup>140</sup>: Die neue US-LL zur Carotisstenose sieht ein hohes anatomisches Risiko für Patienten mit Rezidivstenose nach CEA, vorheriger örtlicher Bestrahlung, vorheriger Tumor-OP (z.B. neck dissection), Stenose der A. carotis communis unterhalb des Schlüsselbeins (intrathorakal), sehr distal gelegener Stenose oberhalb des 2. Halswirbels, kontralateraler Stimmbandlähmung und Tracheostoma. Grundsätzlich wird bei asymptomatischen Patienten gefordert, dass die Indikationstellung zu einer spezifischen Therapie sich an den Co-Morbiditäten, der Lebenserwartung und anderer individueller Faktoren orientieren soll und hierbei eine gründliche Diskussion der Risiken und Vorteile sowie die Berücksichtigung des Patientenwunsches zu erfolgen hat (Class I Empfehlung, LoE C). (s. a. Kap. 8.2.4 und 8.2.6). Siehe Tabelle 10.

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Die SVS sieht ein klinisch erhöhtes Risiko bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, schwerer nicht korrigierbarer KHK, Herzinsuffizienz (Grad III oder IV NYHA) mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von <30%, höhergradiger Aortenklappenstenose, oder steroid- oder O2-pflichtiger obstruktiver Lungenerkrankung, kontralateralem Carotisverschluss und fortgeschrittenem Lebensalter. Die SVS stellt fest, dass es schwierig ist, bei diesen Patienten die Überlegenheit einer Therapie festzulegen und die Definition des „Hoch-Risiko-Patienten“ schwieriger ist als die Definition des „Hoch-Risiko-Plaques“. Anatomische RF für die CEA liegen vor bei: Tracheostoma, einer vorherigen ipsilateralen OP, Z.n. Radiatio, vorheriger Hirnnervenläsion und Läsionen, die proximal bis auf Höhe der Clavicula oder distal bis auf Höhe des 2. Halswirbelkörpers reichen (Grad 2, LoE B). Patienten mit kontralateraler Stimmbandlähmung sollten bevorzugt mittels CAS versorgt werden. Plaque-spezifische Risiken werden für die CEA nicht definiert. Siehe Tabelle 14.

#### **Systematische Reviews:**

*Lebensalter und Geschlecht:* In einem SR (62 Studien, 1980-2004) hatten Frauen eine signifikant höhere perioperative Komplikationsrate (25 Studien, OR 1,31, 95%CI 1,17–1,47,  $p < 0.001$ ) aber keine erhöhte perioperative Letalität (15 Studien, OR 1,05, 95%CI 0,81–0,86,  $p = 0.78$ )<sup>230</sup>. Bei Betrachtung aller Patienten (Männer und Frauen) zeigte sich, dass die perioperative Letalität mit dem Lebensalter zunimmt. (>75. Lebensjahr, 20 Studien, OR 1,36, 95%CI 1,07–1,68,  $p = 0.02$ ), >80. Lebensjahr, 15 Studien, OR 1,80, 95%CI 1,26–2,45,  $p < 0.001$ ). Im Gegensatz hierzu war die perioperative Schlaganfallrate bei älteren Patienten nicht erhöht.

Der Einfluss des *zeitlichen Intervalls zwischen neurologischem Indikatorereignis und CEA* wurde in einer Literaturanalyse aller Studien der Jahre 1980-2008 untersucht<sup>18</sup>. Unter 494 publizierten CEA-Serien wurde in 47 Studien nach zeitlichen Intervallen stratifiziert. Die perioperative Schlaganfallrate/Letalität betrug bei notfallmäßig durchgeführter CEA („stroke-in-evolution“) 20,2% (95%CI 12,0-28,4) und bei Patienten mit crescendo TIA 11,4% (95%CI 6,1-16,7). Dieses Risiko war in älteren und neueren Studien vergleichbar hoch. Für Patienten mit stattgehabter zerebraler Ischämie (TIA, leichter Schlaganfall) fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Komplikationsraten bei früh-elektiv durchgeführter versus verzögerter CEA (<1 Woche vs. >1 Woche, OR 1,2, 95%CI 0,9-1,7,  $p = 0.17$ ; <2 Wochen vs. >2 Wochen, OR 1,2, 95%CI 0,9-1,6,  $p = 0.13$ ).

*Morphologische Variablen:* Zur CEA von strahlen-induzierten Carotisstenosen und CEA bzw. Redo-OP von Carotis-Rezidivstenosen liegen keine RCTs vor. Die CEA einer Carotisstenose bei Z.n. Radiation war in einer retrospektiven Serie der Mayo-Klinik (19 Jahre, 60 Patienten, 73 Stenosen) mit einer Schlaganfallrate/Letalität von 2,7% assoziiert (nach CAS 5,4%). Eine zusätzlich erfolgte neck dissection stellte einen weiteren Risikofaktor für die CEA dar<sup>231</sup>. In einer vorherigen Untersuchung derselben Arbeitsgruppe konnte ein Z. n. Radiatio als ein unabhängiger perioperativer Schlaganfall-Prädiktor identifiziert werden<sup>232</sup>. In den einzelnen retrospektiven Serien zur Redo-OP wird eine perioperative Schlaganfallrate/Letalität von 0-8,9% angegeben<sup>233-237</sup>.

**RCTs:** In einer „gepoolten“ Analyse der Daten aus NASCET und ECST betrug das perioperative Schlaganfall-/Todesfallrisiko insgesamt 7% (95%CI 6,2–8,0,  $n = 3.157$  Patienten)<sup>238</sup>. In der Subgruppenanalyse hatten Frauen ein doppelt so hohes Risiko. Außerdem waren zerebrale (vs. okuläre) Ereignisse, ein Z.n. zerebraler Ischämie, das Vorhandensein von Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie, ein ulzerierter Carotisplaque sowie ein kontralateraler Carotisverschluss mit einem signifikant erhöhten OP-Risiko assoziiert (Tabelle 8)<sup>239</sup>. Subgruppenanalysen aus NASCET haben gezeigt, dass das Fehlen intracranieller Kollateralen das 30-Tages Schlaganfallrisiko erhöht<sup>166</sup>, eine intracranielle Tandemstenose jedoch nicht<sup>81</sup>. Eine deutlich ausgeprägte Leukoaraiose (M. Binswanger) erhöhen das operative Risiko erheblich (Tabelle 9)<sup>167</sup>.

**Tabelle 8: Perioperatives Risiko (Schlaganfall/Tod < 30 Tagen) - Einfluss klinischer und morphologischer Variablen (gepoolte Daten aus NASCET und ECST, n. Rothwell 2004), \* post-hoc-Analyse), signifikante Variablen fett gedruckt**

Variable		N	Schlaganfall / Tod (30 Tage)	Hazard-Ratio (95% CI)	p
<b>Klinische Variable</b>					
Geschlecht	Weiblich	997	8,7%	1.50 (1.14-1.97)	<b>0.004</b>
	Männlich	453	6,8%		
Lebensalter	< 65 Jahre	719	7,9%	1.00	0.78
	65-74 Jahre	594	7,1%	0.99 (0.78-1.90)	
	>= 75 Jahre	137	6,7%	0.83 (0.49-1.41)	
Zeitintervall	< 2 Wochen	322	6,9%	1.00	0.69
	2-4 Wochen	264	8,4%	1.22 (0.78-1.90)	
	4-12 Wochen	548	7,1%	1.14 (0.77-1.68)	
	>12 Wochen	316	7,7%	1.28 (0.84-1.95)	
Primäre Symptomatik	Okulär	382	4,2%	1.00	<b>&lt;0.0001</b>
	TIA	495	9,9%	2.62 (1.68-4.09)	
	Schlaganfall	573	7,5%	1.91 (1.22-3.01)	
Dauer der TIA*	< 1 Stunde	388	9,9%	1.00	0.33
	>1 Stunde	107	9,7%	1.24 (0.81-1.92)	
Vorherige TIA oder Schlaganfall*	ja	491	8,5%	1.59 (1.21-2.09)	<b>0.001</b>
	Nein	959	6,9%		
Diabetes mellitus	Ja	232	9,7%	1.45 (1.05-2.02)	0.03
	Nein	1218	7,0%		
Myokardinfarkt*	Ja	241	8,2%	0.87 (0.59-1.27)	0.46
	Nein	1209	7,3%		
Angina pectoris*	Ja	329	5,3%	0.67 (0.47-0.97)	<b>0.03</b>
	Nein	1121	8,0%		
Arterielle Hypertonie (behandelt)*	Ja	712	8,2%	1.33 (1.02-1.74)	0.04
	Nein	738	6,7%		
Hyperlipidämie (behandelt)*	Ja	304	7,7%	1.06 (0.74-1.51)	0.75
	Nein	1146	7,4%		
Nikotin*	Ja	671	7,4%	0.97 (0.74-1.27)	0.81
	Nein	779	7,4%		
<b>Morphologische Variablen</b>					
Oberfläche des Carotisplaque	Glatt	544	6,5%	1.37 (1.03-1.82)	<b>0.03</b>
	Ulzeriert	906	8,0%		
Kontralateraler Carotis-Verschluss	Ja	62	18,0%	2.21 (1.33-3.67)	<b>0.002</b>
	Nein	1388	7,0%		

**Tabelle 9: Perioperatives Risiko (Schlaganfall/Tod) bei morphologischen Subgruppen in NASCET**

Indikation / Subgruppe	Perioperatives Risiko
Intracranieller Kollateralkreislauf (bei 70-99%igen extracraniellen Stenosen) <sup>166</sup>	
Insuffizienter Kollateralkreislauf (n=434)	4,9%*
Guter Kollateralkreislauf (n=247)	1,1%*
intracranielle Stenose (70-99%ige extracranielle Stenose) <sup>81</sup>	
intracranielle Stenose vorhanden	6,7%
Keine intracranielle Stenose	6,1%
Chronische Läsionen der weißen Substanz im CCT (Leukoaraiose) <sup>170</sup>	
Keine (n=1052)	5,3%
Teilweise (n=181)	10,6%
Ausgeprägt (n=70)	13,9%

In der aktuellen Auswertung der *Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC)* zeigte sich, dass das Vorhandensein eines Diabetes, eines Hypertonus oder einer KHK das perioperative Risiko erhöht; die Geschlechterabhängigkeit konnte nicht bestätigt werden<sup>198</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** SR und Metanalysen der großen RCTs zeigen, dass Frauen bei der CEA eine signifikant höhere Schlaganfallrate aufweisen, aber keine erhöhte Letalität. Die perioperative Letalität nimmt bei Männern und Frauen mit dem Lebensalter zu, nicht jedoch die Schlaganfallrate. Die Komplikationsrate der früh-elektiven CEA nach zerebraler Ischämie wird durch das Zeitintervall nicht beeinflusst. Bei symptomatischer Stenose ist das Risiko der CEA erhöht bei vorangegangener zerebraler (vs. okulärer) Symptomatik sowie beim Vorhandensein eines Diabetes mellitus und/oder einer arteriellen Hypertonie. Morphologische Prädiktoren eines erhöhten perioperativen Risikos sind ulzerierte Carotisplaques sowie ein kontralateraler Carotisverschluss. Subgruppenanalysen aus NASCET zeigen, dass das Fehlen intracranieller Kollateralen und eine deutlich ausgeprägte Leukoaraiose das 30-Tages-Schlaganfallrisiko erhöhen, eine intracranielle Tandemstenose jedoch nicht.

### 8.6.3 Empfehlungen zum Risiko perioperativer systemischer Komplikationen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Bei der Indikationsstellung zur CEA sollte je nach Lebensalter und Begleiterkrankungen die Möglichkeit extrazerebraler Komplikationen oder eines begrenzten prophylaktischen Nutzens der Intervention berücksichtigt werden	↑	2b

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

**Leitliniensynopse, Systematische Reviews, RCTs und sonstige Studien:** In der rezenten US-LL zur Carotisstenose wird angegeben, dass in der Literatur in bis zu 20% aller CEAs eine „kardiovaskuläre Instabilität“ vorliegen würde (Hypertonie ca. 20%, Hypotension 5%, perioperativer Myokardinfarkt 1%). Das Risiko einer kardiopulmonalen Komplikationen ist in dieser LL und unter Berücksichtigung weiterer Quellen von folgenden klinischen Variablen abhängig: zunehmendes Lebensalter, Herzinsuffizienz NYHA III oder IV, Angina pectoris, schwere KHK (Hauptstammstenosen, 3-Gefäß-KHK), dringender herzchirurgischer Eingriff innerhalb der vorangegangenen 30 Tage, deutlich eingeschränkte links-ventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion <30%), Myokardinfarkt innerhalb der letzten 30 Tage, schwere Lungenerkrankung, schwere Niereninsuffizienz<sup>140,240-242</sup>. Ein hohes medizinisches Risiko ist nach Ansicht der SVS sehr schwer zu definieren. Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, eine sehr niedrige Ejektionsfraktion des Herzen und das Vorliegen einer O2- bzw. steroid-pflichtigen respiratorischen Erkrankung werden als Beispiel aufgeführt<sup>137,140</sup> (s. a. Kap. 8.8.7-8.8.10).

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Zunehmendes Lebensalter und die Schwere der Begleiterkrankungen bestimmen das Risiko einer schweren perioperativen systemischen Komplikation.

#### 8.6.4 Empfehlungen zum Risiko perioperativer lokaler Komplikationen bei der CEA

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Ausgeprägte Hämatome/Nachblutungen sind mit einem erhöhten Schlaganfall- und Todesfallrisiko assoziiert.	↑	3

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

#### Leitliniensynopse, Systematische Reviews, RCTS und sonstige Studien:

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Die SVS stellt fest, dass in folgenden Situationen die CEA technisch erschwert ist: Tracheostoma, eine vorherige ipsilaterale OP, Z.n. Radiatio, vorherige Hirnnervenläsion und Läsionen, die proximal bis auf Höhe der Clavicula oder distal bis auf Höhe des 2. Halswirbelkörpers reichen.

Zur Inzidenz lokaler Komplikationen bei der CEA s. Kap. 8.8.11–8.8.13. Zusammengefasst beträgt das Risiko einer passageren perioperativen *Hirnnervenläsion* 5,1-11,5%, permanente Hirnnervenläsionen werden in 0-0,7% aller CEA beobachtet<sup>243</sup>. Ein Zusammenhang mit verschiedenen OP-Verfahren (Eversions-TEA vs. Konventionelle TEA) ist nicht belegt<sup>244-247</sup> (s. Kap. 8.8.11). Nach einer Redo-OP oder einer CEA nach einer vorherigen Radiatio beträgt in der Literatur das Risiko einer zumeist passageren Hirnnervenläsion bis zu 48%<sup>233,237</sup>, permanente Läsionen werden allerdings in einer Häufigkeit von maximal 4,2% angegeben<sup>235,236,248</sup>.

*Perioperative Wundinfektionen* werden in 0,2%-2% aller CEA beobachtet. In der Metanalyse der europäischen RCTs betrug das Risiko einer schweren Wundinfektion 0,1% und 0,2%<sup>198</sup> nach CAS bzw. CEA. Die Mehrzahl der Infektionen ist oberflächlich und nicht revisionsbedürftig<sup>249-253</sup> (s. Kap. 8.9.12). Bei einer strahlenbedingten Stenosen kann das Risiko einer Wundinfektion nach CEA auf 5%, bei vorheriger neck dissection sogar auf 18%<sup>231</sup> ansteigen.

*Wundhämatome/Nachblutungen:* In der Metanalyse der europäischen RCTs betrug das Risiko einer schweren Blutung 0,7% und 1,9% nach CAS bzw. CEA, das Risiko einer schweren Wundinfektion 0,1% und 0,2%<sup>198</sup>. In NASCET wurden Hämatome in 7,1% der Fälle beobachtet (3,9% ohne operative Revision, 3,0% mit operativer Revision und 0,3% als schwerste Komplikation mit bleibendem funktionellem Defizit oder tödlichen Ausgang). Das Auftreten eines Hämatoms war in der univariaten Analyse prädiktiv für eine erhöhtes Schlaganfall-/Todesfallrisiko (14,9% bei Vorliegen eines Hämatoms vs. 5,9% bei fehlendem Hämatom,  $p < 0,001$ ). In ECST betrug die Rate revisionsbedürftiger Hämatome 3,1%. In einem Cochrane Review betrug die Rate OP-pflichtiger Hämatome nach Eversions-TEA 4,2%, nach konventioneller TEA 5,5% (relatives Risiko 0,76, 95%, CI 0,52-1,11). In der New York Carotid Artery Surgery (NYCAS) Studie wurde anhand von 9.308 CEAs eine Rate postoperativer Hämatome von 5,0% festgestellt, in 32% der Fälle wurde eine operative Revision durchgeführt. Patienten mit operativ revidierten und operativ nicht-revidierten Wundhämatomen hatten ein signifikant erhöhtes Schlaganfall- und Todesfallrisiko (OR 3,69, 95%CI 2,72-5,00). Als mögliche Ursachen wurden angegeben: das ggfs. erneute Clamping der A.carotis, Kreislaufdepression bei Hypoxämie, RR-Schwankungen durch erneute Narkose und Blutverlust. Im Rahmen der deutschen Qualitätssicherung Carotis-TEA wurde für die Jahre 2007 und 2008 bei insgesamt >50.000 CEAs eine Rate operationspflichtiger Hämatome und Nachblutungen von 2,7% angegeben<sup>243</sup> (s.a. Kap.8.9.13).

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Hirnnervenläsionen werden bei der CEA in 5-11% der Fälle beobachtet, persistierende Defizite treten jedoch nur in 0-0,7% auf. Bei Redo-OPS oder strahleninduzierter Stenose steigt das Risiko einer permanenten Hirnnervenläsion auf bis zu 4% an. Schwere Wundinfektionen sind mit einer Inzidenz von 2% selten, operationsbedürftige Hämatome/Nachblutungen treten in ca. 3% der Fälle auf. Nachblutungen sind mit einem erhöhten Schlaganfall- und Todesfallrisiko assoziiert.

### 8.6.5 Empfehlungen zum Risiko eines periinterventionellen Schlaganfalls oder Tods

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Das periinterventionelle Schlaganfall- und Todesfallrisiko ist bei symptomatischer Carotisstenose höher als bei asymptomatischer Stenose	↑↑	2

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Ähnlich wie bei der CEA ist auch bei CAS das Risiko eines periinterventionellen Schlaganfalls oder Todesfalls bei der Behandlung symptomatischer Stenosen höher als bei dem Carotis-Stenting einer asymptomatischen Stenose.

In der Metaanalyse von Bangalore et al. wurden 13 RCTs zum Vergleich CEA vs. CAS mit insgesamt 7.477 Patienten analysiert. Hierbei zeigte sich im CAS-Arm für den Endpunkt „periprozeduraler Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt“ bei asymptomatischen Stenosen ein Risiko von 3,6% versus 7,6% bei symptomatischen Stenosen. Für den Endpunkt „periprozeduraler Schlaganfall oder Tod“ betrug die Komplikationsrate 2,9% bzw. 7,4%<sup>185</sup>.

In einem SR von 206 CAS-Studien (54.713 Patienten) konnte gezeigt werden, dass das 30-Tages-Schlaganfall-/Letalitätsrisiko seit 1993 schrittweise abgenommen hat (vor 1998 6,3%, 1998-2002 5,0%, 2003-2006 3,9%, insgesamt 4,7%). Symptomatische Stenosen waren im Vergleich zu asymptomatischen Stenosen mit einem insgesamt doppelt so hohen Risiko verbunden (7,6% versus 3,3%)<sup>254</sup>.

RCTs und sonstige Studien: CREST ist der bisher größte RCT, in welchem symptomatische und asymptomatische Patienten eingeschlossen wurden. Das Risiko eines prozeduralen Schlaganfalls/Tod war mit 6,0% versus 2,5% bei symptomatischen Stenosen deutlich höher als bei asymptomatischen Stenosen (s.a. **Tabelle 5** bis

**Tabelle 7**). In der SAPHIRE-Studie betrug die kombinierte Schlaganfallrate/Letalität/Myokardinfarktrate in der Gruppe der symptomatischen Carotisstenosen nach CAS 2,1% nach 30 Tagen und im asymptomatischen Arm 5,4%.

Die Daten mehrerer CAS-Registerstudien deuten ebenfalls darauf hin, dass symptomatische Carotisstenosen mit einem höheren prozeduralen Risiko assoziiert sind als asymptomatische Stenosen. So betrug in CAPTURE-1 bei 3.500 Patienten die Schlaganfallrate (<30 Tage) 9,8% und 4,1% bei symptomatischen/asymptomatischen Stenosen (insgesamt 4,8%)<sup>255,256</sup> und die 30-Tages-Letalität 4,8% bzw. 1,3% (insgesamt 1,8%). Dieser Zusammenhang wurde im CAPTURE-2 Register an 5.297 Patienten mit 4,6% bzw. 2,3% (p=0.0003) bestätigt<sup>257</sup>. Auch im deutschen PRO-CAS Register zeigte sich mit 2,7% bzw. 4,1% eine signifikant niedrigere Schlaganfallrate/Letalität bei asymptomatischen Patienten im Vergleich zu symptomatischen Stenosen (p=0.0019)<sup>224</sup>. In der multivariaten Analyse war eine symptomatische Stenose ein unabhängiger klinischer Prädiktor für ein erhöhtes prozedurales CAS-Risiko (neben „center-experience“ und „Lebensalter“)

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Daten aus CREST, einer Metaanalyse der RCTs, einem SR und mehrerer Registerstudien zeigen, dass auch bei CAS - ähnlich wie bei der CEA - das prozedurale Schlaganfall-/Todesfallrisiko bei symptomatischen Stenosen höher ist als bei asymptomatischen Stenosen. Die derzeit laufenden RCTs zur asymptomatischen Carotisstenose (SPACE-2, ACST-2) werden weitere Daten liefern, um das prozedurale Risiko von CAS bei asymptomatischen Stenosen noch besser abschätzen zu können.

### 8.6.6 Empfehlungen zum Einfluss einzelner klinischer und morphologischer Faktoren für das periinterventionelle Schlaganfall- und Todesfallrisiko

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Bei älteren Patienten sollte die CEA zur Revaskularisation erwogen werden, insbesondere wenn die arterielle Anatomie für eine endovaskuläre Intervention ungeeignet ist	↑	1

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

#### Leitliniensynopse und Systematische Reviews:

*USA/AHA 2011*: In der neuesten US-LL wird vor der Entscheidung CAS vs. CEA insbesondere bei asymptomatischen Patienten eine individuelle Risikoabwägung unter Berücksichtigung der Co-Morbiditäten, der Lebenserwartung und anderer individueller Faktoren gefordert. Es soll eine gründliche Diskussion der Risiken und Vorteile sowie der Patientenwunsch berücksichtigt werden (Class I Empfehlung, LoE C). (s. a. Kap. 8.2.4 und 8.2.6 und Tabelle 10)<sup>140</sup>. Insgesamt stehen für die Risikoeinschätzung und die Rolle einzelner klinischer und morphologischer Faktoren beim Carotis-Stenting weniger gute Studiendaten zur Verfügung als bei der CEA zur Verfügung. Außerdem wird ausgeführt, dass es vernünftig sei, bei vertretbarem OP-Risiko die CEA anstelle von CAS zu wählen, wenn ältere Patienten behandelt werden sollen. Dies gilt insbesondere dann wenn die arterielle Pathoanatomie ungünstig sei.

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Die SVS sieht ein erhöhtes klinisches Risiko für CAS bei Patienten >70 Jahre. Plaque-spezifische Risiken sieht die SVS beim Vorliegen von: weichen lipidreichen Plaques (in der nicht-invasiven Bildgebung, einer Läsionslänge >15mm, präokklusive Stenosen und einer zirkumferentiellen Verkalkung. Anatomische Risiken sieht die SVS bei: massiver Elongation der aorto-iliacalen Zugangsgefäße, ein Typ III Aortenbogen, Carotisläsionen mit mindestens zwei 90 Grad Abwinkelungen innerhalb der Stenose, einer signifikanten Elongation der distalen A. carotis interna sowie einem sehr verkalkten oder atherosklerotisch veränderten Aortenbogen. Ein erhöhtes klinisches Risiko von CAS liegt vor bei einer chronischen Niereninsuffizienz. Siehe Tabelle 14.

Im Übrigen finden sich in den rezenten nationalen und internationalen LL keine weiteren Empfehlungen, die das *Lebensalter*, die *Geschlechtszugehörigkeit*, das *Zeitintervall zwischen neurologischem Indikatoreignis und CAS* und *morphologische Variablen* als mögliche Risikofaktoren für CAS berücksichtigen.

In dem SR von Touze an 206 CAS-Studien (54.713 Patienten) konnte gezeigt werden, dass das 30-Tages-Risiko mit zunehmendem Lebensalter (>75-80 Jahre), begleitender arterieller Hypertonie und dem Vorliegen einer KHK in der Vorgeschichte ansteigt. Ähnlich wie bei der CEA scheint auch beim Carotis-Stenting das Risiko nach einer zerebralen Ischämie höher zu sein als nach einer okulären Symptomatik. Patienten mit Rezidivstenose und einer Intervention unter zerebraler Protektion hatten ein niedrigeres Risiko<sup>254</sup>, der Zeitpunkt der Intervention (<14 vs. >14 Tage nach Indexereignis) zeigte keinen signifikanten Einfluss (siehe Abbildung 5)

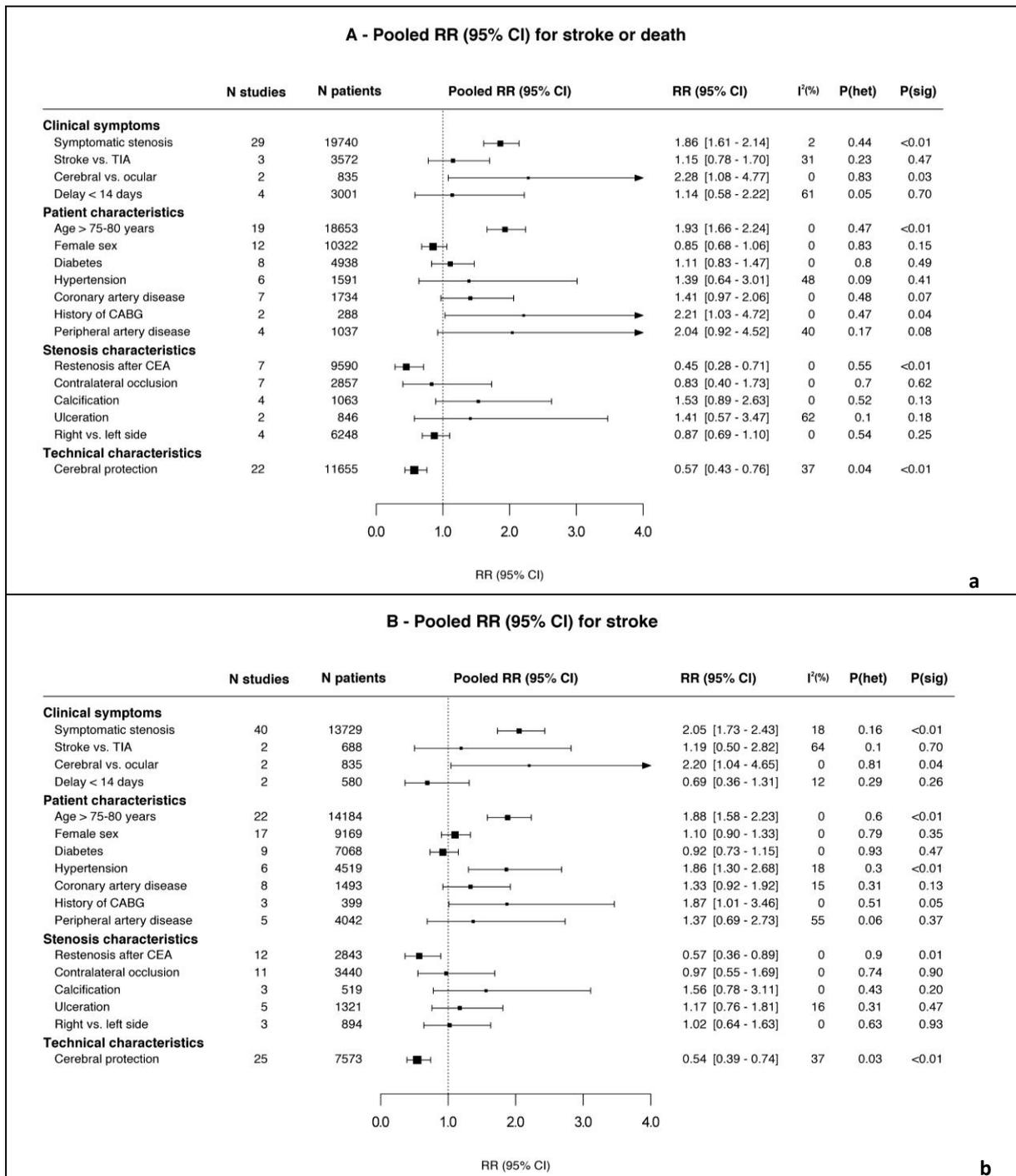


Abbildung 5: Pooled Risk Ratios für CAS in Abhängigkeit verschiedener klinischer, technischer und stenose-assoziiertes Variablen (SR, 206 CAS-Studien und 54.173 Patienten, Touze et al. 2009<sup>254</sup>)

**RCTs und weitere Studien:** Die Risiken des Carotis-Stenting sind von der Technik und Erfahrung des Untersuchers abhängig und zwischen verschiedenen Studien und Fallserien stark schwankend. So konnte gezeigt werden, dass erfahrene CAS-Zentren auch über 80-jährige Patienten mit schwerer generalisierter Atherosklerose risikoarm behandeln können<sup>258</sup>. In dem in den RCTs abgebildeten multizentrischen Setting mit unterschiedlich versierten Behandlern oder einer Vielzahl von Techniken war diese Risikoarmut jedoch offenbar nicht in jedem Fall gewährleistet. Daten aus dem ProCAS und CAPTURE 2-Register zeigen, dass wahrscheinlich große Fallzahlen von 50 oder mehr CAS-Prozeduren erforderlich sind, bis ein konstant niedriges Komplikationsniveau unter 3 % (Schlaganfall und Tod) erreicht wird.

**Lebensalter:** Die in CREST und in der gepoolten Metaanalyse der europäischen RCTs (CSTC 2010) nachweisbare Altersabhängigkeit der CAS-Komplikationsraten deutet darauf hin, dass eine generalisierte Atherosklerose und im Alter gehäuft auftretende Gefäßelongationen als Risikofaktor für CAS zu betrachten sind. So betrug in der

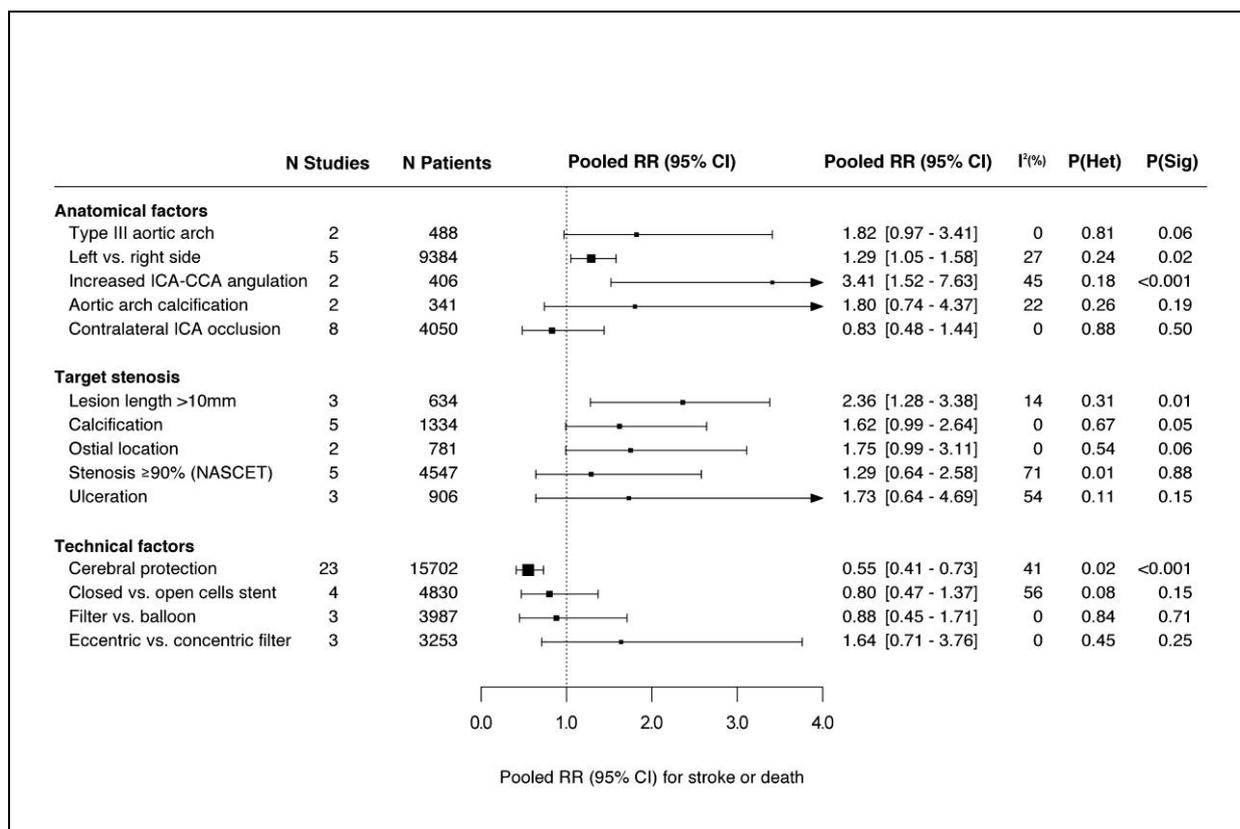
CSTC-Analyse die Schlaganfallrate/Letalität in der CAS-Gruppe ab dem 70. Lebensjahr 12% und bei <70-Jährigen 5,8% (zum Vergleich CEA 5,9% bzw. 5,7%)<sup>198</sup>. Auch in CREST zeigte sich, dass mit dem Lebensalter das Risiko des Carotis-Stenting ansteigt<sup>161</sup>. Die in dieser Patientengruppe schwierigeren und technisch anspruchsvolleren Katheterisierungen könnten erklären, warum bei CAS durch kleinere Embolien bedingte „minor strokes“ häufiger als bei der CEA auftreten (ICSS, CREST). Umgekehrt zeigten in SPACE<sup>259</sup> und CREST die unter 70-jährigen Patienten bei CAS tendenziell weniger Komplikationen als bei der CEA.

*Geschlecht:* Ob das Geschlecht einen Einfluss auf die CAS-Komplikationsrate hat, ist noch nicht eindeutig belegt. In einer weiteren Analyse der CREST-Daten, zeigte sich in der CAS-Gruppe für Frauen ein prozedurales Risiko für den Endpunkt „Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt“ von 6,8% versus 3,8% bei der CEA (OR 1,84, 95%CI 1,01-3,37, p=0.047). Bei Männern zeigt sich kein Unterschied (4,3% bzw. 4,9%)<sup>260</sup>. Das in SPACE-1 andeutungsweise höhere CAS-Risiko für Frauen (8,2% versus 6,4% bei Männern, p=0.478) konnte allerdings in der CSTC-Analyse aller europäischen RCTS nicht bestätigt werden (Schlaganfallrate/Letalität innerhalb von 120 Tagen bei Frauen 8,5%, bei Männern 9,0%).

*Anatomische und morphologische Faktoren:* Die ESVS-LL weist auf die potentielle Bedeutung der sonographischen, computer- und magnetresonanztomographischen Plaquemorphologie hin. So werden z. B. sonographisch echoarme Plaques bei CAS-Prozeduren als verstärkt emboligen angesehen, wobei die diesbezüglichen Studien widersprüchliche Daten liefern (ESVS, 2009, Tabelle 17)<sup>19</sup>.

In den derzeitigen RCTs gibt es nur wenige Subgruppenanalysen, die anatomische Faktoren (Gefäßangulation, Elongation, lokale Plaquemorphologie) mit der Komplikationsrate korrelieren. In einer rezenten Analyse der EVA-3S Studiengruppe wurde jedoch der Einfluss einiger anatomischer Variablen auf das 30-Tages Schlaganfall- und Letalitätsrisiko untersucht. Hierbei zeigte sich für die EVA-3S Studie eine signifikant höhere Komplikationsrate beim Vorliegen einer Angulation von ACC und ACI um  $\geq 60^\circ$  (RR 4,96; 95%CI 2,29-10,74, Abbildung 6)<sup>261</sup>. In einem zusätzlich durchgeführten SR aller Studien zwischen 1990 und 2009 (56 Studien, 34.398 Patienten) war die CAS-Komplikationsrate (Schlaganfall und Tod) signifikant erhöht bei Behandlung der linken Seite (RR 1,29; 95%CI 1,05-1,58), einer Angulation zwischen ACC und ACI (RR 3,41; 95%CI 1,52-7,63) und einer Läsionslänge von >10mm (RR 2,36; 95%CI 1,28-3,38). Ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko fand sich außerdem bei kalzifizierten Carotisstenosen (RR 1,67; 95%CI 1,02-2,72). Beim Vorliegen eines Typ III Aortenbogens, eines verkalkten Aortenbogens, einer ostialen und/oder stark verkalkten oder ulzerierten Stenose sowie >90%igen Stenosen war das Risiko statistisch nicht signifikant erhöht. Die Verwendung eines zerebralen Protektionssystems war mit einer signifikant niedrigeren Komplikationsrate assoziiert (RR 0,55; 95%CI 0,41-0,73), das jeweilige Stent- oder Protektionssystem<sup>261</sup> hatte keinen Einfluss. Auch in einer Analyse des CAS-Registers der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) in Deutschland war das Carotis-Stenting einer linksseitigen Carotisstenose mit einer signifikant höheren Komplikationsrate verbunden als auf der rechten Seite (Krankenhausletalität und Schlaganfallrate 4.1% versus 2.3%, p=0.005)<sup>262</sup>.

Nach den vorliegenden klinischen Erfahrungen sind endovaskuläre Zugänge über nicht oder mäßig *elongierte Aortenbögen* und bei geradem Gefäßverlauf leichter und damit wahrscheinlich risikoärmer<sup>263</sup> Patienten mit extrem elongierten und stark atherosklerotisch veränderten Gefäßen sollten im Zweifelsfall einer CEA zugeführt werden, wenn technische Schwierigkeiten bei der Platzierung von Schleusen, Stents und Protektionssystemen nach dem individuellen Erfahrungsstand des interventionellen Behandlers vorhersehbar sind und eine Operation einfach und risikoarm möglich ist. Dies setzt für die CAS-Planung eine suffiziente präinterventionelle Bildgebung, am besten nicht invasiv mit Kontrastmittel-unterstützter MRA oder CTA voraus, die den Gefäßverlauf vom Aortenbogen bis zum Circulus Willisii darstellt.



**Abbildung 6: Anatomisch-morphologische und technische Faktoren, die das Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko beim Carotis-Stenting beeinflussen, nach Naggara 2011<sup>261</sup>**

Bezüglich der *Plaquemorphologie* liegen ältere Daten aus kleineren Beobachtungsstudien vor, nach denen „weiche“, sonographisch echoarme Plaques bei CAS auch bei glatter Plaqueoberfläche vermehrt Emboli generieren können, wenn es bei der Nachdilatation zu einem Aufreißen der Plaqueoberfläche kommt<sup>264</sup>. Diese Ergebnisse konnten in anderen Studien nicht nachvollzogen werden und so fanden Reiter und Mitarbeiter keinen Zusammenhang zwischen der Echogenität der Plaques und der CAS-Komplikationsrate<sup>265</sup>. Forschungen zur Korrelation von CT, MR oder IVUS-Plaquemorphologie mit CAS-Komplikationsraten oder mit diffusionsgewichteter MRT detektierten Mikroembolien stecken noch in den Anfängen, und die aufwändigen Methoden haben sich in der klinischen Routine nicht durchgesetzt. Nach dem fehlenden Nachweis, dass einfach zu bestimmende Parameter wie Plaque-Irregularitäten oder Ulcerationen das CAS-Risiko beeinflussen geht der Trend der Bildgebung dahin, die Plaque-Zusammensetzung zu quantifizieren oder im Sinne einer virtuellen Histologie zu bestimmen<sup>266,267</sup>. Insgesamt lässt sich derzeit noch keine klare Korrelation zwischen der mit hochauflösenden bildgebenden Verfahren bestimmten Plaquemorphologie und CAS-Risiko ableiten, so dass ein genereller Einsatz dieser Verfahren nicht empfohlen werden kann. Am ehesten sind noch massive, zirkumferente Plaqueverkalkungen als Kontraindikation anzusehen, weil dabei die Erweiterung des Gefäßlumens durch die Angioplastie eingeschränkt sein kann. Für den seltenen Fall angiographisch sichtbarer umflossener Thromben gibt es zwar die Möglichkeit, eine derartige Situation mit endovaskulären Clamping-Techniken und Aspiration zu beherrschen. Das chirurgische Abklemmen und die Entfernung des Plaques unter Sicht im Rahmen einer CEA bietet in dieser Situation jedoch unter Umständen einen besseren Schutz vor Embolisierungen in die Peripherie (Klinische Erfahrung, GCP).

Höchstgradige Stenosen im Sinne einer sog. Pseudookklusion sind in CAS-Fallserien nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden<sup>268</sup>, da CAS den Vorteil bietet, das partiell kollabierte Restlumen der ACI distal der Stenose angiographisch beurteilen zu können und ggfs. nachgeschalteten Pathologien wie umflossene Thromben oder Tandemstenosen ausschließen zu können

Das Risiko von relevanten hämodynamischen Problemen während des Eingriffs ist CAS aufgrund der fehlenden oder kurzen Verschlusszeiten und der klinischen Beurteilbarkeit unter Lokalanästhesie gering. Dementsprechend sind auch Patienten mit Mehrgefäßobstruktionen und eingeschränkter Kollateralversorgung ohne erhöhtes Risiko behandelbar. Nach Daten aus einer älteren Metaanalyse ergeben sich Hinweise darauf, dass

Patienten mit kontralateraler ACI-Obstruktion besonders von CAS profitieren können<sup>269</sup>. Subgruppenanalyse aus neueren RCTs oder Registern stehen diesbezüglich noch aus.

Reperfusionsschäden mit Blutungen, Ödembildung, epileptischen Anfällen und neurologischen Defiziten kommen nach CAS in 1–4,5 % der Fälle vor. Gefährdet sind vor allem Patienten mit eingeschränkter Kollateralversorgung und vorbestehender hämodynamischer Ischämie, die in CAS Serien im Vergleich zu CEA-Studien unter Umständen überrepräsentiert sind. Ob die für CAS erforderliche kombinierte Thrombozytenfunktionshemmung einen Einfluss auf das Risiko von Reperusionsblutungen hat, ist bei der Seltenheit der Fälle aus den Daten nicht abzuleiten<sup>110</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Ergebnisse der großen RCTs zeigen übereinstimmend, dass die Komplikationsraten von CAS mit dem Lebensalter ansteigen. Die Frage, ob Frauen ein höheres Risiko beim Carotis-Stenting haben als Männern ist nicht eindeutig zu beantworten, die RCTs sind diesbezüglich uneinheitlich. Substudien der RCTs, einem SR sowie , Beobachtungsstudien und Registern legen nahe, dass anatomische und morphologische Faktoren (Plaques im Aortenbogen, Aortenelongation mit spitzwinkligen Abgängen entgegen der Katheterisierungsrichtung, Gefäßschleifen und angulierte ACI-Abgänge) technische Schwierigkeiten darstellen können, die mit erhöhten Risiken assoziiert sein können. Reperfusionsschäden kommen nach CAS in 1–4,5 % der Fälle vor. Gefährdet sind vor allem Patienten mit eingeschränkter Kollateralversorgung und vorbestehender hämodynamischer Ischämie.

### 8.6.7 Empfehlungen zum Risiko periinterventioneller systemischer Komplikationen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Bei der Indikationsstellung zur CAS sollte je nach Lebensalter und Begleiterkrankungen die Möglichkeit extrazerebraler Komplikationen oder eines begrenzten prophylaktischen Nutzens der Intervention berücksichtigt werden (GCP)	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** In der US-LL zur Carotisstenose 2011 wird das Risiko eines periinterventionellen Myokardinfarkts mit ca. 1% angegeben. Bei Hochrisikopatienten (z.B. ARChER Trial, ACCULINK for Revascularization of Carotids in High-Risk Patients) kann das Risiko eines MI allerdings auf bis zu 2,4% ansteigen (siehe auch Tabelle 10)<sup>140</sup>. In SR der RCTs CAS vs. CEA wird ebenfalls ein MI-Risiko von ca. 1% angegeben<sup>270,271</sup>. Angaben zu weiteren systemischen Komplikationen finden sich in den bisherigen LL und SR nicht.

**RCTs und sonstige Studien:** In den großen RCTs betrug die MI-Rate 0,4% (EVA-3S, ICSS) bis 1,1% (CREST), bei jedoch unterschiedlicher Definition. In einer Publikation der CREST wurden weitere allgemeine Komplikationen berichtet. So betrug die Häufigkeit eines periprozeduralen Blutdruckabfalls ( $\leq 80$ mmHg) 4,2% bzw. 1,9% nach CAS bzw. CEA und die Häufigkeit eines signifikanten RR-Anstiegs 1,3% bzw. 4,4%. Eine Bradykardie mit der Notwendigkeit eines Herzschrittmachers wurde bei CAS in 0,5% der Fälle beobachtet<sup>199</sup>. In EVA-3S werden systemische Komplikationen in 1,9% bzw. 3,1% nach CAS (Bradykardie mit Herzschrittmacher-Indikation, Thrombopenie, tiefe Venenthrombose) bzw. CEA (pulmonale Infektionen, instabile Angina pectoris, gastrointestinale Blutung, subdurales Hämatom) angegeben<sup>193</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Systemische/medizinische Komplikationen beim Carotis-Stenting werden nur in wenigen Publikationen differenziert berichtet. Unter den nichtneurologischen Komplikationen sind kardiale Komplikationen und Kreislaufinstabilitäten (Hypotonie, Hypertonie) erwähnenswert, die als Ausdruck einer generalisierten Atherosklerose auch nach CAS auftreten können. Bei der Indikationsstellung bei sog. Hochrisikopatienten mit schwerer kardialer Komorbidität ist zu bedenken, dass das Risiko eines kardialen Todesfalles im mittelfristigen Verlauf auch nach einer Carotis-Revaskularisation höher ist als das Schlaganfallrisiko, so dass der prophylaktische Nutzen von CAS und CEA, insbesondere bei asymptomatischen Stenosen für

diese Patientengruppe nicht gesichert und im Einzelfall abzuwägen ist (siehe auch Tabelle 10)<sup>140</sup>. In künftigen Publikationen sollten weitere medizinische Komplikationen (pulmonal, renal/Harnwege, Verwirrheitszustände etc.) besser dargestellt werden.

### 8.6.8 Empfehlungen zum Risiko periinterventioneller lokaler Komplikationen

Eine Empfehlung wurde nicht ausgesprochen

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** In der US-LL zur Carotisstenose 2011 werden folgende lokale Komplikationsmöglichkeiten angegeben: Gefäßverletzungen im Bereich der Leiste, der Carotidbifurkation oder der distalen Gefäße, eine Dissektion und/oder Thrombose des Zielgefäßes (<1%) und eine Perforation des Zielgefäßes (<1%). In den sonstigen vorliegenden LL und SR finden sich keine weiteren Angaben zur Häufigkeit lokaler Komplikationen nach CAS.

**RCTS und sonstige Studien:** In einer Publikation der CREST Daten wurden nicht-hämorrhagische Komplikationen im Bereich der Femoralisbifurkation in 0,8% nach CAS angegeben. Blutungskomplikationen wurden in 3,6% vs. 2,4% (CAS bzw. CEA) berichtet. Nach CAS waren 9 von 45 Blutungskomplikationen eher geringfügig (3x nach CEA), 8x war eine operative Therapie notwendig (19x nach CEA), 4x kam es zu einer retroperitonealen Blutung (0x nach CEA) und 24 Blutungen erforderten eine Transfusion (12x nach CEA). In der CEA Gruppe kam es bei weiteren 20 Patienten zu einer nicht-hämorrhagischen Komplikation im Bereich der chirurgischen Wunde<sup>199</sup>. In der Metanalyse der europäischen RCTs betrug das Risiko einer schweren Blutung 0,7% und 1,9% nach CAS bzw. CEA, das Risiko einer schweren Wundinfektion 0,1% und 0,2%<sup>198</sup>. In einer weiteren Publikation wird die Häufigkeit von Leistenhämatomen nach CAS mit 3 % angegeben<sup>272</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Häufigkeit von Leistenhämatomen nach CAS liegt bei ca. 3 %. In seltenen Fällen können postinterventionelle Nachblutungen oder Extremitätenischämien operationsbedürftig werden. Bei Patienten mit schwerer pAVK und zu erwartenden Zugangsproblemen sollte daher die CEA erwogen werden, wenn diese risikoärmer scheint oder ein transradialer bzw. transbrachialer Zugangsweg erwogen werden. Insgesamt wurden in den bisherigen Studien Art und Ausmaß lokaler Komplikationen nicht immer systematisch erfasst. In künftigen Studien sollten lokale Komplikationen (Hämatom, a-v-Fistel, Extremitätenischämie) aber auch entfernte Blutungskomplikationen (retroperitoneal, gastrointestinal) besser dokumentiert werden.

## 8.7 Bei welchen Patienten mit einer hochgradigen extracraniellen Carotisstenose sollte intraoperativ obligat oder selektiv ein Shunt eingelegt werden?

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

### 8.7.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Es besteht keine ausreichende Evidenz für die routinemäßige (obligate) Einlage eines Shunts während einer operativen Carotis-Rekonstruktion.	↑↑	2
B	Die Entscheidung zur temporären Einlage eines Shunts sollte der Operateur treffen und sich dabei an einer evtl. beobachteten Clamping-Ischämie oder an einem kontralateralen Verschluss mit präoperativ nachgewiesenem schlechten zerebralen Crossflow orientieren.	↑	5

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitlinien und Reviews:** Zur Frage der selektiven oder obligaten Shunteinlage während der Abklemmphase der CEA wird in der ESVS LL (Tabelle 17) festgestellt, dass es keine Evidenz für den Routine-Shunt gibt (Grad A, Tabelle 17)<sup>19</sup>. Die LL zur Schlaganfallprophylaxe beinhalten keine operativ-technischen Details der CEA. In einem rezenten Cochrane Review wurden 3 RCTs (686 Patienten) identifiziert, in welchen der routinemäßige Shunt-Einlage vs. kein Shunting hinsichtlich der Komplikationsrate verglichen wurde. Die 30-Tages-Rate für den Endpunkt „Schlaganfall“ betrug insgesamt 4% mit einem nicht-signifikanten Trend zugunsten der Shunt-Gruppe (3,3% vs. 4,5%, OR 0,77; 95%CI 0,35-1,69). Aufgrund des sehr weiten Konfidenz-Intervalls sind diese Ergebnisse aber statistisch sehr unsicher. Ähnliche Überlegungen betreffen den Endpunkt „Schlaganfall/Tod“ (insgesamt 4,9%, 3,7% für Routine-Shunt und 6,0% kein Shunt, OR 0,62; 95%CI 0,31-1,27). In einer weiteren Studie (131 Patienten) wurde auf der Basis des EEG und der Stumpfdruckmessung oder der Stumpfdruckmessung (<50mmg) allein ein Shunt eingelegt. 4,2% der Patienten in der Kombinationsgruppe erlitten einen ipsilateralen Schlaganfall innerhalb von 24h vs. 2,9% in der Gruppe mit alleiniger Stumpfdruckmessung (OR 1,47; 95% CI 0,25-8,68; p=0,7). Nachblutungen und Nervenläsionen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf, in der kombinierten Gruppe wurde seltener ein Shunt eingelegt (12% vs. 26%). Dieses Cochrane Review belegt erneut, dass keine überzeugenden Daten vorliegen, die die Überlegenheit des Routine-Shuntings vs. eines selektiven Shuntings (oder keinem Shunting) belegen<sup>273</sup>.

Obgleich es keinerlei Evidenz für das Routine-Shunting zur Prävention einer Clamping-Ischämie gibt und die Mehrzahl aller perioperativen Schlaganfälle durch arterio-arterielle Embolien entstehen, erscheint es sinnvoll, dass bei insuffizientem Kollateralkreislauf, bei zu erwartenden langen Klemmzeiten und beim Auftreten von neurologischen Symptomen bei der CEA in lokoregionärer Anästhesie eine Shunt-Einlage erfolgt. In jedem Falle sollte bei diesen Patienten von anästhesiologischer Seite der mittlere arterielle Blutdruck angehoben werden. Treten dennoch neurologische Symptome auf, ist eine sofortige Shunt-Einlage notwendig.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Es besteht keine ausreichende Evidenz für die routinemäßige (obligate) Einlage eines Shunts während der CEA. Die Entscheidung zur temporären Einlage eines Shunts sollte beim wachen Patienten beim Auftreten neurologischer Symptome (Agitation, Sprachverlust, Parese der kontralateralen Hand usw.) erfolgen. Vor einer etwaigen Shunt-Einlage sollte von anästhesiologischer Seite prinzipiell eine Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) um >20% des Ausgangswertes erfolgen. Bei der OP in Allgemeinanästhesie können folgende Kriterien eine Shunt-Einlage begründen: schlechter dunkelroter Rückstrom aus der A.carotis interna und ein deutlicher Abfall der Strömungsgeschwindigkeit in der ipsilateralen A.cerebri media (>90%, TCD)<sup>274</sup>. Im SSEP ist eine Zunahme der zentralen Überleitungszeit (CCT) um >1ms oder ein Verlust der Amplitude N20 um >50% hinweisend auf eine schlechte kollaterale Perfusion, im EEG

ein deutlicher Amplitudenverlust, insbesondere auch im Bereich von 8-15Hz, oder eine Amplitudenzunahme (>50%) im Bereich <1Hz (Delta<sup>275-283</sup>).

Die Shunt-Indikation kann auch bei sehr langer Klemmzeit erwogen werden, sowie beim Vorliegen eines kontralateralen Carotisverschluss oder eines insuffizienten intracraniellen Kollateralkreislaufs. Diese Empfehlungen wurden in der Leitliniengruppe konsentiert, basieren allerdings nicht auf vergleichenden Studien sondern auf klinischer Erfahrung.

In der ESVS LL (Tabelle 17) wird angemerkt, dass zur Beantwortung der Frage „Routine-Shunt ja oder nein?“ eine ausreichend gepowerte Vergleichsstudie mindestens 3000-5000 Patienten einschließen müsste, um den Vorteil eines intraoperativen Shuntings mit Evidenz zu belegen. Die Frage des selektiven Shuntings ist noch schwieriger im Rahmen von RCTs zu beantworten, zumal die intraoperative Clamping-Ischämie während einer Vollnarkose unerkannt bleibt, in Regionalanästhesie aber nach Einlage eines Shunts reversibel ist. Da beide Narkoseverfahren das gleiche Risiko eines Schlaganfalls bergen<sup>284</sup>, ist der Einfluss des Shuntings möglicherweise als gering anzusetzen. Eine derartige Studie wäre bei CEA-Patienten in Lokalanästhesie noch schwieriger darzustellen, da hier in <10% der Fälle eine Shunt-Einlage notwendig ist.

## 8.8 Verbessert ein intraoperatives Monitoring bei OP in Allgemeinanästhesie bei Patienten mit einer hochgradigen extracraniellen Carotisstenose das outcome? Wenn ja, wie ist der Stellenwert der einzelnen Monitoringverfahren?

**Autor:** Martin Storck (DGG)

### 8.8.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Ein intraoperatives Neuromonitoring während der CEA ist nicht evidenzbasiert, kann aber bei pathologischem Befund eine Indikation zum selektiven Shunting bei Clamping-Ischämie Verschluss implizieren.	↔	5
B	Patienten mit kontralateralem Verschluss haben ein höheres perioperatives Schlaganfallrisiko und können bei Eignung und Einverständnis vorzugsweise in Regionalanästhesie mit Wachmonitoring operiert werden.	↔	5

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitlinien und Reviews:** Die verfügbaren LL zur Carotisstenose verzichten auf Empfehlungen zum intraoperativen Monitoring. Es wird in der aktuellen amerikanischen LL allerdings empfohlen, dass 24 Stunden vor und nach CEA eine neurologische Untersuchung erfolgen sollte (Empfehlungsgrad A, Tabelle 11)<sup>40</sup>.

In einem rezenten Positionspapier der „American Society of Neurophysiological Monitoring“ wird darauf hingewiesen, dass SSEPs eine effektive Maßnahme darstellen zum Monitoring der kortikalen Funktion bei verschiedensten zerebrovaskulären chirurgischen Prozeduren (z.B. CEA etc). Andere Techniken (EEG, TCD) können zusätzliche Informationen liefern<sup>282</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Zu den Möglichkeiten des Monitoring zur Identifikation einer zerebralen Minderperfusion während einer Clampingphase stehen prinzipiell folgende Verfahren zur Verfügung:

1. Hämodynamisches Monitoring: Stumpfdruckmessung, TCD der ipsilateralen A. cerebri media
2. Monitoring der zerebralen Oxygenierung: „near infrared spectroscopy“, juguläre Sauerstoffpartialdruckmessung
3. Monitoring der zerebralen Funktionen: EEG, somatosensorische Potentiale (SSEP) oder Wachmonitoring.

Diese Verfahren dienen sämtlich dazu, eine Indikation zum temporären intraluminalen Shunt während des Crossclampings zu stellen. Außerdem kann das Neuromonitoring zur Steuerung des Blutdrucks und zur Kontrolle der Shuntfunktion herangezogen werden, da ein Anheben des mittleren arteriellen Blutdrucks zu einer Normalisierung pathologischer Befunde im SSEP oder EEG führen kann.

In den amerikanischen und europäischen LL zur Carotischirurgie wird zum intraoperativen Monitoring während der CEA oder CAS nicht Stellung bezogen<sup>19,140,285</sup> (siehe auch Tabelle 10 und Tabelle 17). Das Outcome nach Carotis-Rekonstruktion hängt statistisch weder vom Narkoseverfahren noch vom Operationsverfahren ab (TEA mit Patch vs. Eversions-TEA). Es scheint einen Vorteil für die Verwendung der Regionalanästhesie vs. Vollnarkose bei kontralateralem Verschluss zu geben, dieser Effekt war jedoch kein primäres Studienziel des GALA-Trials<sup>284,286-288</sup>. Im Falle der Regionalanästhesie steht das Wachmonitoring als einfaches Verfahren zur Verfügung, um eine Clamping-Ischämie nachzuweisen. Diese kann sofort durch elektives Shunting behoben werden. Im Rahmen einer Eversions-TEA ist ein selektives Shunting technisch schwieriger als bei einer konventionellen TEA. Im GALA-Trial war ein obligates Monitoring nicht erforderlich. Der Stenosegrad per se spielt für das Auftreten neurologischer Komplikationen keine Rolle, eher für das Auftreten einer intrazerebral-

en Blutung, welche insgesamt in einer Größenordnung von max. 1,8% auftritt<sup>289</sup>. Bezüglich der Prävention einer intracraniellen Blutung (ICH) nach CEA ist nur das EEG-Monitoring untersucht, ohne dass ein Einfluss nachweisbar war. Die anderen Modalitäten sind diesbezüglich nicht systematisch untersucht<sup>289</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Ein intraoperatives Monitoring während Carotis-Rekonstruktion ist nicht evidenzbasiert, kann aber bei pathologischem Befund eine Indikation zum selektiven Shunting bei Clamping-Ischämie Verschluss implizieren (siehe Kap. 8.7). In der klinischen Routine ist allerdings bei Operationen in Regionalanästhesie mit geringem Aufwand ein Wachmonitoring möglich. Bei Operationen in Narkose bleibt es dem Operateur bzw. Anästhesist überlassen, ob ein Neuromonitoring durchgeführt wird. Hier besteht bei Operationen ohne Shunt die Möglichkeit einer übersehenen Clamping-Ischämie. Messungen des Stumpfdruckes der A. carotis interna sowie andere Verfahren sind dagegen mit gewissem Aufwand verbunden und werden nicht als generelle Empfehlung formuliert. In der größten randomisierten Studie zur CEA in Lokal- oder Allgemeinanästhesie (GALA Trial) hatten Patienten mit kontralateralem Verschluss ein etwas höheres perioperatives Schlaganfallrisiko wenn die OP in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde<sup>284</sup>. Diese Patienten können daher bei Eignung und Einverständnis vorzugsweise in Regionalanästhesie mit Wachmonitoring und ggf. mit Shunteinlage operiert werden

## 8.9 Wie sieht das optimale Management von operationsspezifischen prozeduralen Komplikationen aus?

**Autor:** Hans-Henning Eckstein (DGG)

### 8.9.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Clamping-Ischämie sollte beim wachen Patienten und beim Patienten in Allgemeinnarkose ein Shunt eingelegt werden	↑	4
B	Bei Verdacht auf das Vorliegen einer perioperativen Embolie soll umgehend eine intracranielle vaskuläre Bildgebung zum Ausschluss einer ICB erfolgen	↑↑	1
C	Beim Vorliegen eines früh-postoperativen neurologischen Defizits und sonographisch festgestellter perioperativer arterieller Thrombose im Bereich der operierten A.carotis interna ist eine frühzeitige Revisionsoperation gerechtfertigt, wenn dadurch die Ursache des neurologischen Defizits behoben werden kann. Ein vorheriges CT, ggf. auch eine CTA kann bei der Entscheidung helfen.	GCP	-
D	Die endovaskuläre Behandlung akuter Verschlüsse intracranieller hirnversorgender Arterien ist auch nach einer CEA mit perioperativer Embolie eine empfohlene Behandlungsoption	↑	4
E	Liegt der Verdacht auf ein postoperatives Hyperperfusionssyndrom (HPS) und/oder eine zerebrale Blutung vor, soll umgehend eine neurologische Untersuchung erfolgen und ein Schädel-CT angefertigt werden. Der systolische RR-Wert darf 140mmHg nicht übersteigen. Bei raumfordernder Hirnblutung ist ggf. eine operative Entlastung erforderlich.	↑↑	3
F	Kardiovaskuläre, pulmonale und sonstige allgemeine Komplikationen nach CEA müssen entsprechend internistischer und intensiv-medizinischer Standards und Leitlinien unter Hinzuziehung entsprechender Fachexpertise behandelt werden.	GCP	-
G	Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Hirnnervenläsion soll eine zentrale von einer peripheren Parese differenziert werden. Bei iatrogenen Nervenläsionen ohne klinische und neurophysiologische Anzeichen einer Reinnervation sollte nach 3-4 Monaten eine operative Freilegung und gegebenenfalls Rekonstruktion erfolgen.	GCP	-
H	Frühe und späte Infektionen der Halsweichteile müssen testgerecht antibiotisch behandelt werden. Abszesse müssen eröffnet werden, prothetisches Material muss durch autologes Material ersetzt werden (körpereigene Vene).	GCP	-
I	Postoperative Nachblutungen/Hämatome mit Atemnot und/oder Schluckstörungen stellen einen Notfall dar, der unverzüglich einer operativen Revision zugeführt werden muss.	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

### Vorbemerkung

Das perioperative Risiko bei Eingriffen an der extracraniellen A.carotis wird aufgeteilt in:

- **Perioperative Todesfälle.** Mögliche Ursachen sind: perioperativer Schlaganfall, kardial (Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen), respiratorisch (Aspiration, Pneumonie) oder thromboembolisch (fulminante Lungenembolie).

- **Periprozeduraler Schlaganfall:** zerebrale/retinale Ischämie, zerebrale Blutung. Riles et al. haben über einen 27-Jahres-Zeitraum in einem historischen Patientenkollektiv festgestellt, dass 15% aller perioperativen Schlaganfälle durch eine Clamping-Ischämie, 40% durch eine sofortige oder verzögerte Thrombose im Bereich der Carotisrekonstruktion, 18% durch eine zerebrale Blutung und ca. 20% durch eine andere chirurgische Ursache (Wundinfektion, Nachblutung) oder durch andere Emboliequellen (Aortenbogen, Herz) verursacht wurden. Bei der operativen Reexploration zeigte sich, dass die Mehrzahl aller periprozeduralen arteriellen Thrombosen durch technische Fehler (Plaquereste, Kinks, Nahtstenosen, Dissektionen) verursacht waren<sup>290</sup>, ein Befund, der durch weitere Studien bestätigt wurde<sup>291-293</sup>.
- **Systemische Komplikationen:** kardial, respiratorisch, venöse Thromboembolien, Nierenversagen, andere
- **Lokale Komplikationen:** Nervenläsionen, Wundinfektionen, Nachblutungen

### 8.9.2 Perioperativer Schlaganfall: Management der Clamping-Ischämie

**Hintergrund:** Beim wachen Patienten mit geklemmter A.carotis interna weisen folgende Symptome auf das Vorliegen eines insuffizienten Kollateralkreislauf bzw. einer sog. Clamping-Ischämie hin: Unruhe, Müdigkeit, Sprachverlust, Lähmungserscheinungen, Bewusstlosigkeit. Beim schlafenden Patienten sind folgende Faktoren hinweisend: nicht-pulsierender dunkelroter Rückstrom, Stumpfdruck <40-50mmHg, signifikante Veränderungen des Elektroenzephalogramms (EEG) oder der Somato-sensorisch evozierten Potentiale (SSEPs) auf unter <50% des Ausgangswertes trotz adäquatem Blutdruck, signifikanter Abfall der Strömungsgeschwindigkeit in der A.cerebri media (nach Ackerstaff<sup>294</sup> um >90% des Ausgangswertes)<sup>295-302</sup>.

Zur Technik der Shunt-Insertion wird ein atraumatisches Vorgehen mit einem lumenadaptierten Shunt empfohlen. Bei der Insertion muss eine Läsion der ACI (intimale Dissektion, Lösen von Plaqueanteilen) vermieden werden. Der Shunt sollte zunächst in die ACC eingebracht werden, dann perfundiert und entlüftet werden und danach in die rückblutende A.carotis interna eingeführt werden. Blutdichtigkeit wird durch Tourniquets oder geeignete Klemmen erzielt, eine Überlegenheit eines einzigen Shunt-Systems ist nicht belegt.

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** In den ESVS LL<sup>19</sup> wird auf Basis eines Cochrane Reviews mit zwei RCTs (Routine Shunt vs. kein Shunt) ausgeführt, dass zur Prophylaxe und zur Behandlung einer „Clamping-Ischämie“ die Notwendigkeit des routinemäßigen Einsatz eines intraluminalen Shunts vs. kein Shunting nicht bewiesen ist (Tabelle 17). Die Strategie eines selektiven Shuntings vs. kein Shunt wurde bisher in RCTs nicht untersucht. In einem aktualisierten Cochrane Review aus dem Jahr 2009 wurden drei RCTs mit n=686 Patienten identifiziert ohne Nachweis eines signifikanten unterschiedlichen Ergebnis beim Routine-Shunting vs. kein Shunt<sup>273</sup>.

**Weitere Studien:** In klinischen Serien wird beim selektiven Shunting eine Shuntrate von 4,5-20% angegeben, in der Subgruppe der Patienten mit kontralateralem Verschluss beträgt dieser >Anteil bis zu 42%. Indikationen können sein: routinemäßiger Einsatz bei kontralateralem Verschluss, Ausbildungseingriff, lange Klemmzeiten, kürzlich symptomatischer Patient u.a. Keine dieser individuellen Indikationen ist evidenzbasiert.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Aufgrund des Risikos eines persistierenden hämodynamisch bedingten neurologischen Defizits sollte beim wachen Patienten mit den o.g. Zeichen einer zerebralen Minderperfusion (Lähmung, Sprachverlust, Unruhe, Müdigkeit etc.) umgehend eine Shunt-Insertion erfolgen. Beim Patienten in Allgemeinnarkose sollte bei eindeutigen Zeichen einer insuffizienten zerebralen Kollateralkreislaufs (schwacher dunkelroter Rückstrom, aufgehobenes TCD-Signal über der A.cerebri media, Abfall des SSEP um >50% trotz adäquatem Blutdruck) ebenfalls eine Shunt-Insertion erfolgen. Diese Empfehlungen erfolgen auf dem Boden klinischer Expertise und sind durch vergleichende Studien nicht unterlegt.

Das Konzept einer Clamping-Ischämie ist nicht unumstritten, da in mehreren großen klinischen Serien von routinemäßigen „Nicht-Shuntern“ keine signifikant höhere perioperative Schlaganfallrate gefunden werden konnte. Andererseits sind ca. 10% aller zerebralen Ischämien hämodynamisch verursacht, sodass – zumindest bei längerer Klemmdauer – ein hämodynamisch bedingter perioperativer Schlaganfall pathophysiologisch durchaus möglich erscheint. Es besteht keine Evidenz für den Routineeinsatz eines intraluminalen Shunts; in

einem Cochrane Review wird darauf hingewiesen, dass für weitere vergleichende Studien sehr großen Patientenzahlen notwendig wären, um die Überlegenheit einer Shunt-Strategie zu belegen<sup>273</sup>.

### 8.9.3 Perioperativer Schlaganfall: Management intraoperativer arterio-arterieller Embolien

**Hintergrund:** Ursachen einer arterio-arteriellen intraoperativen Embolie können frische Thromben, Plaqueanteile oder Luftpartikel sein, die bei der Freilegung der Carotisbifurkation oder der Wiederfreigabe des Blutstroms losgelöst werden können. Beim wachen Patienten weisen folgende Symptome auf eine intraoperative oder postoperative zerebrale Embolie hin: Vigilanzstörungen, Blickwendung, Unruhe, Müdigkeit, Sprachverlust Lähmungserscheinungen, Bewusstlosigkeit. Beim schlafenden Patienten: plötzliche signifikante Veränderungen EEG oder der SSEPs auf unter <50% des Ausgangswertes, signifikanter Abfall der Strömungsgeschwindigkeit in der A.cerebri media (TCD).

Seit Einführung der *diffusionsgewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie (DWI-MRT)* des Gehirns ist es möglich, subklinische periprozedural entstandene ischämische Läsionen zu visualisieren. >90% der hierbei beschriebenen Läsionen zeigen kein direktes klinisch-neurologisches Korrelat. Der Effekt derartiger Läsionen auf das kognitive Leistungsvermögen ist Gegenstand verschiedener Studien.

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Zur Häufigkeit klinisch relevanter intraoperativer Embolien wird in den vorliegenden LL und SRs nicht Stellung genommen. Grundsätzlich muss zwischen klinisch relevanten Embolien und Mikroembolien unterschieden werden, die zumeist nur in der DWI nachweisbar sind, klinisch aber nicht mit einem unmittelbaren neurologischen Defizit verbunden sind. Die Häufigkeit intraoperativer Mikroembolien wurde in einem SR von 32 Studien (1990-2007) analysiert. Hierbei fanden sich in 37% aller CAS-Prozeduren vs. 10% aller CEAs neue DWI-Läsionen ( $p < 0.01$ )<sup>208</sup>. In Studien, in denen beide Methoden direkt miteinander verglichen wurden fanden sich nach CAS 6-mal häufiger DWI-Läsionen als nach CEA (OR 6,1; 95%CI 4,19-8,87)<sup>207</sup>. Der Gebrauch eines selektiven Shuntings bei der CEA (6% vs. 16% bei Routine-Shunt) führte zu einer signifikanten Senkung der Mikroembolierate<sup>208</sup>.

Bezüglich der Behandlung von intraoperativen Makroembolien wird auf die nationalen und internationalen LL zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls verwiesen. Hierzu gehört u.a. die sofortige vaskuläre Bildgebung. In der LL der Europäischen Schlaganfallgesellschaft (ESO, Tabelle 16) wird auf der Basis einzelner RCTs<sup>303</sup> und einiger nicht-randomisierter Studien eine intraarterielle Thrombolyse empfohlen für a) akute Verschlüsse der A.cerebri media (Klasse II, Stärke B) und b) bei ausgewählten Patienten mit akutem Basilarverschluss (Klasse III, Stärke B, Tabelle 16)<sup>47</sup>. In den Empfehlungen der AHA/ASA 2007 zur Akuttherapie von Erwachsenen mit ischämischem Schlaganfall wird ebenfalls die PROACT II Studie angeführt, in welcher in 66% der Verumgruppe eine Rekanalisation der A. cerebri media erzielt wurde, aber nur in 18% der Kontrollgruppe ( $p < 0.001$ ). Eine zerebrale Einblutung wurde in 10% der Patienten beobachtet (vs. 2% in der Kontrollgruppe;  $p = 0,06$ ). Es wird angeführt, dass die Rekanalisationsrate der intraarteriellen Thrombolyse höher ist als bei intravenöser Thrombolyse, letztere aber schneller verfügbar ist. Zum Vorgehen bei intraoperativen Embolien finden sich in den Leitlinien ansonsten keine Angaben.

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: s.Kap. 8.9.4

**Weitere Studien:** Das Management intraoperativer Embolien von Plaquebestandteilen oder frischer Thromben bei der CEA wird in der Literatur nahezu ausschließlich in Kasuistiken oder sehr kleinen Fallserien abgehandelt<sup>183,304-306</sup>. Während eine systemische Lysetherapie nach einem operativen Eingriff kontraindiziert ist, kann prinzipiell eine intraoperative oder unmittelbar postoperative intraarterielle Lyse oder mechanische Rekanalisation erwogen werden. In einer Studie aus dem Jahr 2001 wurden 36 Patienten mit Urokinase oder rtPa intraarteriell behandelt, bei denen es intra- oder perioperativ zu einem embolischen ischämischen Schlaganfall gekommen war (offene Herzchirurgie n=18, CEA n=6, Kraniotomie n=3, gynäkologisch/urologische OPs n=4, HNO-OP n=2, orthopädischer Eingriff n=2, plastisch-chirurgischer Eingriff n=1). Die Letalität betrug 26%, in 25% der Fälle kam es zu Blutungen im Operationsfeld (3x schwer nach Kraniotomie bzw. kardiochirurgischem Eingriff und 9x leichte Blutungen (u.a. 2x nach CEA). Eine Lysetherapie nach CEA war in keinem Fall durch eine intracranielle Blutung kompliziert<sup>305</sup>. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 1999 wurden 6 Patienten mit intraoperativer Embolie (A. cerebri media/anterior) nach erfolgter CEA lokal mit Urokinase lysiert. Es kam zu keiner parenchymatösen zerebralen Blutung, die intrazerebrale Rekanalisationsrate betrug 82%. Ein Patient verstarb (keine Rekanalisation), ein Patient erlitt einen schweren Schlaganfall, 2 einen leichten Schlaganfall und bei 2 Patienten kam es zu einer vollständigen Restitutio<sup>306</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Bezüglich der Behandlung intraoperativer Makroembolien wird auf nationale und internationale LL zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfall verwiesen. Unabdingbar ist eine sofortige intraoperative bzw. unmittelbar postoperative intrazerebrale vaskuläre Bildgebung. Eine systemische Lysetherapie ist im Rahmen einer CEA kontraindiziert. Bei Nachweis einer zerebralen Embolie im vorderen Hirnkreislauf (z.B. A.cerebri media) wird eine intraoperative oder unmittelbar postoperative selektive intraarterielle Thrombolysse empfohlen. Eine enge und vertrauensvolle Kooperation mit Neurologie, Intensivmedizin und (Neuro-)Radiologie ist zwingend notwendig.

#### 8.9.4 Perioperativer Schlaganfall: Postoperative arterielle Thrombose mit/ohne zerebrale Embolie

**Hintergrund:** >50% aller perioperativen Schlaganfälle entstehen durch eine arterielle Thrombose im Bereich der Carotisrekonstruktion mit oder ohne zerebrale Embolie. Mögliche Ursachen einer postoperativen arteriellen Thrombose sind: technische Fehler (belassene Plaqueanteile, unzureichendes Ausspülen vor Freigabe des Blutstroms, Klemmschäden an der ACC oder ACI, belassene Elongationen oder Knickläsionen, belassene Stenose z.B. am Patchende, belassene distale Stufe bei der Eversions-TEA u.a.) sowie arterielle Thrombosen im Bereich eines Patches oder der desobliterierten ACI<sup>290-293</sup>.

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Zur Häufigkeit und gezielten Therapie einer postoperativen arteriellen Thrombose mit/ohne intrazerebrale Embolie wird in den vorliegenden LL und SRs nicht Stellung genommen. Zur Therapie eines embolisch bedingten perioperativen Schlaganfalls wird auf die LL zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls verwiesen. Hierzu gehören u.a. die sofortige vaskuläre und – bei Patienten, die bereits den OP verlassen haben - zerebrale Bildgebung (Angiografie, CT-Angiografie, CT, MRT).

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Kommt es nach einer CEA zu einem akuten Schlaganfall empfiehlt die SVS eine sofortige Bildgebung der Carotidbifurkation (DUS oder CTA). Zeigt die Bildgebung einen thrombotischen Verschluss oder aber einen unklaren Befund soll eine sofortige operative Revision erfolgen. Dies gilt auch falls eine umgehende Bildgebung nicht zur Verfügung steht (Grade 1, LoE B). Stellt sich im Bereich der CEA ein unauffälliger Befund dar, sollen ein Schädel-CT und/oder eine Angiografie durchgeführt werden. Kann eine zerebrale Blutung ausgeschlossen werden sollte bis zur definitiven Abklärung der Ursache des perioperativen Schlaganfalls eine Antikoagulation vorgenommen werden (Grade 2, LoE C). Die SVS stellt fest, dass insgesamt für diese Patientengruppe wenige Daten vorliegen, hält die o.g. Empfehlungen aber für klinisch wichtig. Siehe Tabelle 14.

**Weitere Studien:** Das Management einer akuten arteriellen Thrombose der A.carotis interna nach CEA wird in einigen Publikationen diskutiert<sup>290-293,307,308</sup>. In einer Serie fanden sich in einem 12-Jahres-Zeitraum nach 2.024 CEAs 38 Patienten mit manifestem neurologischen Defizit (Clamping-Ischämie 13%, thromboembolische Ursache 63%, intrazerebrale Blutung 13%, andere Ursachen 10%)<sup>292</sup>. Ca. 90% aller thromboembolisch verursachten perioperativen Schlaganfälle wurden innerhalb der ersten 24h beobachtet. Bei der operativen Revision dieser Patienten fanden sich in >80% Thromben, und/oder technische Fehler (belassene Plaquebestandteile, Nahtfehler). In weiteren retrospektiven Studien fanden sich in 40/59 bzw. 13/25 perioperativen Schlaganfällen bei der operativen Revision frische Thromben und/oder technische Fehler<sup>291,293</sup>. Die operative Korrektur führte bei 60-70% der Patienten zu einer Restitutio ad integrum bzw. einer signifikanten Besserung des neurologischen Defizits.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass ein großer Teil der frühen (<24 h) postoperativen Schlaganfälle durch eine Thrombose mit/ohne Embolie im Bereich der rekonstruierten A.carotis interna verursacht werden. Bei Patienten, die bereits den OP verlassen haben, sollte umgehend die Durchgängigkeit der Carotisrekonstruktion mittels Duplexsonographie untersucht werden, bei einwandfreiem Befund ist eine sofortige zerebrale Bildgebung (CT-Angiografie, ggfs. Katheterangiografie) angezeigt, bei Verschluss der Rekonstruktion sollte der Patient umgehend operativ reexploriert werden. Im Rahmen der operativen Revision sollte unbedingt die intracraniellen Gefäße angiographisch dargestellt werden, um ggfs. intrazerebrale Embolien zu diagnostizieren und ggfs. einer lokalen Thrombolysetherapie zuzuführen. Eine operative Revision ist nicht angezeigt, bei eindeutigen Hinweisen auf eine andere nicht-thromboembolisch verursachte Ursache des neurologischen Defizits (hypertone Krise, lange Klemmphase ohne Shunt, nicht auf das Versorgungsgebiet der operierten Carotisstenose zu beziehender Schlaganfall). Im Zweifel sollte notfallmä-

ßig eine fach-neurologische Untersuchung erfolgen. Eine enge und vertrauensvolle Kooperation mit Neurologie, Intensivmedizin und (Neuro-)Radiologie ist zwingend notwendig.

### 8.9.5 Perioperativer Schlaganfall: Intrazerebrale Blutung/Hyperperfusions-Syndrom

**Hintergrund:** Ca. 15% aller perioperativen Schlaganfälle nach CEA werden durch eine zerebrale Einblutung und/oder ein Hyperperfusions-Syndrom verursacht<sup>289,309-312</sup>. In einem SR der Literatur der Jahre 1966–2002 betrug die Häufigkeit *zerebraler Blutungen* bei >20.000 CEAs 0,51%. Das Intervall zwischen CEA und eintretender Blutung betrug im Median 4 Tage (1-25 Tage), die Letalität betrug 67%. Jeder dritte Patient hatte schwerste Kopfschmerzen, jeder 6. Krampfanfälle. 47% zeigten ein neurologisches Defizit und 44% erlitten ein zerebrales Koma<sup>289</sup>. Das *Hyperperfusions-Syndrom (HPS)* ist gekennzeichnet durch eine präoperative Vasodilatation und aufgehobene Autoregulation und dem Ausbleiben einer protektiv wirksamen Vasokonstriktion nach erfolgter Revaskularisierung. Aufgrund der plötzlichen Anhebung des arteriellen Drucks im nachgeschalteten Kapillargebiet besteht das Risiko einer zerebralen Blutung und/oder eines Hirnödems. Klinisch bestehen massive unilaterale Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie ggfs. Krampfanfälle oder ein fokales neurologisches Defizit. In einem aktuellen Review von 13 Studien aus den Jahren 2003-2008 mit insgesamt 4.689 CEAs wurde in 12,8% aller CEAs eine postoperative Hyperperfusion (definiert als >100%ige Zunahme des zerebralen Blutfluss) festgestellt. Ein HPS mit klinischen Symptomen trat in 1,9% und eine intrazerebrale Blutung in 0,4% auf<sup>110</sup>.

Als häufigste Ursache einer postoperativen zerebralen Blutung wird in der Literatur eine präoperativ bestehende eingeschränkte Reservekapazität bei höchstgradiger Carotisstenose diskutiert. Bei diesen Patienten besteht in der präoperativen TCD eine niedrige Strömungsgeschwindigkeit in der ipsilateralen A.cerebri media, die auch durch CO<sub>2</sub>-Inhalation oder Gabe von Azetazolamid nicht angehoben werden kann. Als besonders gefährdet gelten Patienten, bei denen es postoperativ zu einem >175%igen Anstieg der Flussgeschwindigkeit und/oder einem >100%igen Anstieg des Pulsatilitätsindex kommt<sup>289,313</sup>. Als weitere Risikofaktoren gelten: präoperative arterielle Hypertonie, intraoperative Embolie/intraoperative hämodynamische Ischämie, subakuter ipsilateraler Hirninfarkt, älterer ischämischer Hirninfarkt, bilaterale Stenosen (insbesondere kontralateraler Carotisverschluss). Da sich allerdings bei ca. 50% aller zerebralen Blutungskomplikationen keiner dieser Faktoren findet ist die Identifikation einzelner klinischer/morphologischer Faktoren problematisch. Auch in den ersten Wochen nach einem ipsilateralen ischämischen Hirninfarkt scheint das Risiko einer parenchymatösen zerebralen Blutung <1% zu liegen, sofern hypertone Krisen vermieden werden<sup>175</sup>. Als alleiniger Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen ist die postoperative hypertone Krise nicht eindeutig belegt, eine sofortige medikamentöse Therapie (Betablocker, ACE-Hemmer) ist jedoch obligat.

**Leitliniensynopse und systematische Reviews:** In den aktuellen LL findet sich kein Hinweis zum Management zerebraler Blutungen oder eines Hyperperfusionssyndrom nach CEA.

Im aktuellsten Review wird darauf hingewiesen, dass aufgrund der niedrigen Anzahl dieser Komplikation keine RCTs vorliegen<sup>110</sup>. Risikopatienten und Patienten mit dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Hyperperfusionssyndroms müssen aber umgehend adäquat behandelt werden. Hierzu gehört eine strenge Kontrolle des arteriellen Blutdrucks auf normale oder subnormale Werte. Die Frage der optimalen Medikation (ACE Hemmer, Nitrate, Ca-Antagonisten etc.) ist nicht geklärt, vasodilatierende Medikamente (Nitrate, Ca-Antagonisten) sollten bei der Prophylaxe eines Hirnödems vermieden werden<sup>314</sup>. Eine sofortige TCD vermag eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit und damit erhöhten zerebralen Blutfluss zu objektivieren. Bei stärkeren Kopfschmerzen und/oder bei neurologischen Symptomen sollte umgehend eine CT- oder MRT-Untersuchung des Gehirns erfolgen, sofern eine thromboembolische Komplikation unwahrscheinlich ist. Im Falle eines negativen Befundes im CCT ist bei persistierenden Symptomen eine diffusionsgewichtete MRT des Gehirns angezeigt. Im Falle einer evidenten intrazerebralen Blutung muss umgehend eine neurologische und neurochirurgische Untersuchung erfolgen. Die Behandlung richtet sich bei diesen Patienten nach den entsprechenden Standards und Leitlinien zum hämorrhagischen Hirninfarkt.

### 8.9.6 Andere Ursachen eines perioperativen Schlaganfalls

Seltene Ursachen eines perioperativen ggfs. auch kontralateralen Schlaganfalls sind: kardiale Embolien, Embolien aus dem Aortenbogen, lakunäre Infarkte. Diesbezüglich wird auf die einschlägigen Schlaganfall-Leitlinien verwiesen

### 8.9.7 Management kardialer Komplikationen

**Hintergrund:** Perioperative kardiale Komplikationen (Myokardinfarkt MI, Angina pectoris AP, dekompensierte Herzinsuffizienz, neu aufgetretene Arrhythmia absoluta, ventrikuläre Tachykardie) stellen die häufigsten allgemeinen Komplikationen der CEA dar. In den großen RCTs zur symptomatischen und asymptomatischen Carotisstenose dar (NASCET, ECST, ACST, GALA) werden ca. 30% der Gesamtletalität durch kardiovaskuläre Komplikationen verursacht. In der Literatur wird zumeist nur die Rate perioperativer Myokardinfarkte oder der Kombinationsendpunkt „kardiovaskuläre Komplikationen“ angegeben. So betrug im chirurgischen Arm der NASCET Studie die kardiovaskuläre Komplikationsrate 8,1% (MI 0,8%, AP 1,3%, dekompensierte Herzinsuffizienz 1%, neu aufgetretene Arrhythmie 1,6%, Hypo- oder Hypertonie 2,9%, plötzlicher Tod 0,1%). Die große Mehrzahl dieser Komplikationen wurde als „milde“ oder „moderat“ eingestuft<sup>315</sup>. Im ECST Trial betrug die Rate perioperativer MI/AP 0,6%<sup>316</sup> und in der ACST Studie 1%<sup>29</sup>. In der GALA Studie wurden nach lokoregionärer Anästhesie nicht signifikant häufiger MIs (0,5%) als nach Allgemeinnarkose (0,2%) beobachtet<sup>284</sup>.

In der New York Carotid Artery Surgery (NYCAS) Studie wurde anhand von 9.308 CEAs eine kardiale Komplikationsrate von 3,9% festgestellt. Eine kardiale Komplikation (transmurales MI, Q-wave MI und non-q-wave MI, AP, Lungenödem, ventrikuläre Tachykardie) war mit einem 4xfach erhöhten Schlaganfallrisiko (OR 4,14; 95%CI 2,93-5,84) und einem 10xfach erhöhten Todesfallrisiko (OR 10,4; 95%CI 6,68-16,2) assoziiert.<sup>252</sup>

Im deutschen Register zur Carotis-TEA beträgt die Rate schwerer kardiovaskulärer Komplikationen (MI, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Herzrhythmusstörung) 1,6% (BQS 2008). In einer retrospektiven Registerstudie aus New York wird eine Gesamtrate schwerer kardialer Komplikationen von 4% angegeben (1,2% MI, 1,2% AP, 1,9% dekompensierte Herzinsuffizienz)<sup>317</sup>.

Zusammenfassend schwankt die Rate perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen erheblich zwischen 1% und 8%, tödliche kardiale Ereignisse betreffen ca. 0,3% aller Patienten nach CEA. Dieses Risiko scheint für asymptomatische und symptomatische Patienten gleich hoch zu sein.

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Keine Angaben

**Weitere Studien:** Keine Angaben

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Behandlung kardiovaskulärer Komplikationen richtet sich nach den einschlägigen internistischen und intensivmedizinischen Standards sowie den entsprechenden kardiologischen Leitlinien<sup>318</sup>. Im Einzelfall sollten Therapie und Diagnostik in enger Absprache mit einem FA/FÄ für Innere Medizin bzw. Kardiologie erfolgen.

### 8.9.8 Management pulmonaler Komplikationen

**Hintergrund:** Pulmonale Komplikationen werden in der Literatur nur ausnahmsweise differenziert dargestellt. Unter Verwendung administrativer Dokumentationsdaten wurde in einer Studie aus New York eine Nachbeatmungsrate von 2,3% erfasst. Postoperative Pneumonien traten in 0,8% und Lungenembolien in 0,2% der Fälle auf<sup>317</sup>. Im deutschen CEA-Register betrug im Jahr 2008 die Rate perioperativer Pneumonien und Lungenembolien 0,8% (BQS 2008). Auch im NASCET Trial war die kombinierte Rate perioperativer respiratorischer Komplikationen mit 0,8% sehr gering<sup>315</sup>.

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Keine Angaben

**Weitere Studien:** Keine Angaben

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Behandlung pulmonaler Komplikationen richtet sich nach den einschlägigen internistischen Leitlinien<sup>319</sup>. Im Einzelfall sollten Therapie und Diagnostik – insbesondere bei Vorliegen einer Lungenembolie - in enger Absprache mit einem FA/FÄ für Innere Medizin oder einem Intensivmediziner erfolgen.

### 8.9.9 Management venöser Thromboembolien

**Hintergrund:** Perioperative tiefe Bein-Beckenvenenthrombosen mit oder ohne Lungenembolie werden nach CEA mit einer Inzidenz von 0-0,2% sehr selten beobachtet<sup>315-317</sup>.

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Keine Angaben

**Weitere Studien:** Keine Angaben

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Behandlung der Phlebothrombose und der venösen Thromboembolie richtet sich nach den einschlägigen Leitlinien ([www.awmf.de](http://www.awmf.de)). Im Einzelfall sollten Therapie und Diagnostik – insbesondere bei Vorliegen einer Lungenembolie - in enger Absprache mit einem FA/FÄ für Innere Medizin erfolgen. Die Prophylaxe einer Phlebothrombose mit/ohne Thromboembolie richtet sich nach der S3 AWMF-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie<sup>320</sup>.

### 8.9.10 Management anderer allgemeiner Komplikationen

Weitere Komplikationen nach CEA sind selten. Ein postoperatives Nierenversagen wird nach einer CEA in 0-0,5% der Fälle beobachtet gastrointestinale Blutungen in 0-0,2%<sup>315,317</sup>. Im Einzelfall sollten Therapie und Diagnostik in enger Absprache mit einem/r FA/FÄ für Innere Medizin bzw. Nephrologie oder einem Intensivmediziner erfolgen.

### 8.9.11 Management lokaler Komplikationen: Nervenläsionen

**Hintergrund:** Topographisch sind bei der CEA folgende Nerven gefährdet: N.hypoglossus, N.laryngeus recurrens, N.glossopharyngeus, N.accessorius, R.mandibularis N.facialis und der Sympathicus. Die Rate perioperativer Nervenläsionen schwankt in der Literatur zwischen 5,1% und 11,5%. Am häufigsten sind der N. hypoglossus, der R.marginalis des N.facialis und der N.laryngeus recurrens betroffen, Läsionen des N.accessorius, des N. glossopharyngeus und des Sympathicus (Horner-Syndrom) stellen Raritäten dar. Im ECST Trial wurde unmittelbar postoperativ bei 5,1% der Patienten eine Nervenläsion diagnostiziert, bei Entlassung zeigte sich noch bei 3,7% eine residuale Läsion. Nach 4 Monaten wurden in 0,5% aller Fälle permanente Läsionen gefunden<sup>26</sup>. Insgesamt beträgt die Rate permanenter Läsionen in der Literatur 0-0,7%<sup>243</sup>.

In der New York Carotid Artery Surgery (NYCAS) Studie wurde anhand von 9.308 CEAs eine Rate von Hirnnervenläsionen von 5,5% (überwiegend N.hypoglossus und N.facialis-Äste) festgestellt. Das Vorliegen einer Hirnnervenläsion war mit einem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko (OR 3,34; 95%CI 2,41-4,63) und einem nicht-signifikant erhöhtem Todesfallrisiko (OR 1,71; 95%CI 0,88-3,34) assoziiert<sup>252</sup>.

Der operative Zugang (antero-medial vs. retrojugulär), die OP-Methode (Eversions-TEA vs. konventionelle TEA) haben keinen richtungsweisenden Einfluss auf die Rate permanenter Hirnnervenläsionen<sup>244,245,247</sup>. Allerdings wird nach einem retrojugulären Zugang häufiger eine passagere Läsion des N. laryngeus recurrens beobachtet<sup>246,247</sup>.

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Keine Angaben

**Weitere Studien:** In einem rezenten RCT konnte gezeigt werden, dass die präoperative i.v. Gabe von Dexamethason zu einer geringeren Rate passagerer Hirnnervenläsionen führt (2,3% vs. 5,6%), nicht aber zu einer Reduktion permanenter Läsionen (0,9% vs. 1,1%)<sup>321</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Behandlung postoperativer Nervenläsionen orientiert sich an dem betroffenen Nerven und der Schwere der jeweiligen Läsion. Systematische Reviews zur Therapie persistierender Hirnnervenläsionen liegen nicht vor. Üblicherweise wird ein logopädisch geführtes Schluck- und Stimmtraining empfohlen.

### 8.9.12 Management von Wundinfektionen

**Hintergrund:** Postoperative Wundinfektionen werden in 0,2% (ECST) – 2,0% (NASCET) aller CEAs beobachtet. In NASCET hatten 1,3% der Patienten eine leichte Infektion ohne Revisionsbedürftigkeit und 0,7% eine moderate Infektion mit Verlängerung des Aufenthaltes, operativer Revision oder erneuter stationärer Behandlung. Schwerste Wundinfektionen mit persistierendem funktionellen Defizit oder tödlichem Ausgang wurden nicht beobachtet. In einem systematischen Review zur Frage des optimalen Patchmaterials waren Venen-Patches im Vergleich zu prothetischem Patchmaterial mit einer etwas häufigeren postoperativen Infektionsrate assoziiert (4,2% vs. 1,7%), diese Wundinfektionen traten allerdings zumeist in der Leiste nach Venen-Entnahme auf<sup>250</sup>.

In der New York Carotid Artery Surgery (NYCAS) Studie wurde anhand von 9.308 CEAs eine Wundinfektionsrate von 0,2% festgestellt. Patienten mit Wundinfektionen hatten ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Schlaganfall- und Todesfallrisiko (OR 2,48; 95%CI 0,56-10,94)<sup>252</sup>. Im Rahmen der Qualitätssicherung Carotis-TEA wurde für die Jahre 2007 und 2008 bei insgesamt >50.000 CEAs eine Infektionsrate von 0,2% angegeben, in 2/3 der Fälle handelte es sich dabei um oberflächliche Wundinfektionen ([www.bqs-outcome.de](http://www.bqs-outcome.de) 2008).

Späte Prothesenpatch-Infektionen sind selten (<1% aller CEAs), das Zeitintervall kann zwischen Wochen und Jahren schwanken. Als prädisponierend werden postoperative Blutungskomplikationen und Wundinfektionen angegeben<sup>220,249-251</sup>. In >90% der Fälle lassen sich Staphylokokken oder Streptokokken nachweisen. In ca. 50% der Fälle kommt es zur Ausbildung eines Aneurysma spurium, in Einzelfällen treten dabei schwere septische Arrosionsblutungen auf. Diese Patienten sind akut gefährdet und können innerhalb kürzester Zeit asphyktisch und intubationspflichtig werden. Operative Infekt-Revisionen stellen technisch komplexe risikoreiche Eingriffe dar.

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Keine Angaben

**Weitere Studien:** Keine Angaben

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Therapie früher und später oberflächlicher und tiefer Infektionen der Halsweichteile richtet sich nach den üblichen Standards. Putride Infektionen müssen frühzeitig eröffnet und drainiert werden, eine gezielte antibiotische Therapie muss entsprechend des Biogramms (Wundabstrich, Blutkultur) durchgeführt werden. Prothetisches Patchmaterial muss entfernt werden und durch autologes Material (körpereigene Vene) ersetzt werden.

### 8.9.13 Management von Hämatomen/Nachblutungen

**Hintergrund:** Wundhämatome nach CEA wurden in NASCET in 7,1% bei 1415 Patienten beobachtet, hiervon wurden 3,9% als milde eingestuft (keine operative Revision, keine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts), 3% als moderat (operative Revision erfolgt, erneute Aufnahme oder verlängerte Krankenhausbehandlung) und 0,3% als schwerste Komplikation mit bleibendem funktionellem Defizit oder tödlichen Ausgang. Das Auftreten eines Hämatoms war in der univariaten Analyse prädiktiv für eine erhöhtes Schlaganfall-/Todesfallrisiko (14,9% bei Vorliegen eines Hämatoms vs. 5,9% bei fehlendem Hämatom,  $p < 0,001$ )<sup>243</sup>. In ECST betrug die Rate revisionsbedürftiger Hämatome 3,1%<sup>164</sup>.

In einem Cochrane Review wurden Eversions-TEA und konventionelle TEA verglichen, die Rate op-pflichtiger Hämatome betrug nach Eversions-TEA 4,2%, nach konventioneller TEA 5,5% (relatives Risiko 0,76; 95%, CI 0,52-1,11)<sup>215</sup>.

In der New York Carotid Artery Surgery (NYCAS) Studie wurde anhand von 9.308 CEAs eine Rate postoperativer Hämatome von 5,0% festgestellt, in 32% der Fälle wurde eine operative Revision durchgeführt. Patienten mit Wundinfektionen hatten ein signifikant erhöhtes Schlaganfall- und Todesfallrisiko (OR 3,69; 95%CI 2,72-5,00)<sup>252</sup>. Dies betrifft insbesondere die operativ revidierten Patienten. Ursachen sind das ggfs. erneute Clamping der A.carotis, Kreislaufdepression bei Hypoxämie, RR-Schwankungen durch erneute Narkose und Blutverlust. Im Rahmen der deutschen Qualitätssicherung Carotis-TEA wurde für die Jahre 2007 und 2008 bei insgesamt >50.000 CEAs eine Rate operationspflichtiger Hämatome und Nachblutungen von 2,7% angegeben<sup>322</sup>.

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Keine Angaben

**Weitere Studien:** Keine Angaben

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Eine massive postoperative Weichteilblutung ist ein Notfall, der zu Atemnot und Schluckstörungen führen kann. Atemnot ist immer ein Alarmzeichen, da bei diesen Patienten häufig bereits eine Verlagerung der Trachea und ausgeprägte Stimmbandödeme vorliegen. In dieser Situation ist eine Intubation technisch schwierig und häufig nur fiberoptisch möglich. In Einzelfällen muss notfallmäßig eine Koniotomie veranlasst werden. Patienten mit postoperativer Nachblutung müssen sofort operativ revidiert werden. Patienten mit postoperativer Nachblutung sind einem zusätzlichen Schlaganfall- und Letalitätsrisiko ausgesetzt. Postoperative Hämatome ohne Atemnot und/oder Schluckstörungen können zumeist konservativ behandelt werden.

## 8.10 Welches Anästhesieverfahren ist bei der operativen Therapie zu bevorzugen?

**Autor:** Hans-Henning Eckstein (DGG)

### 8.10.1 Empfehlungen

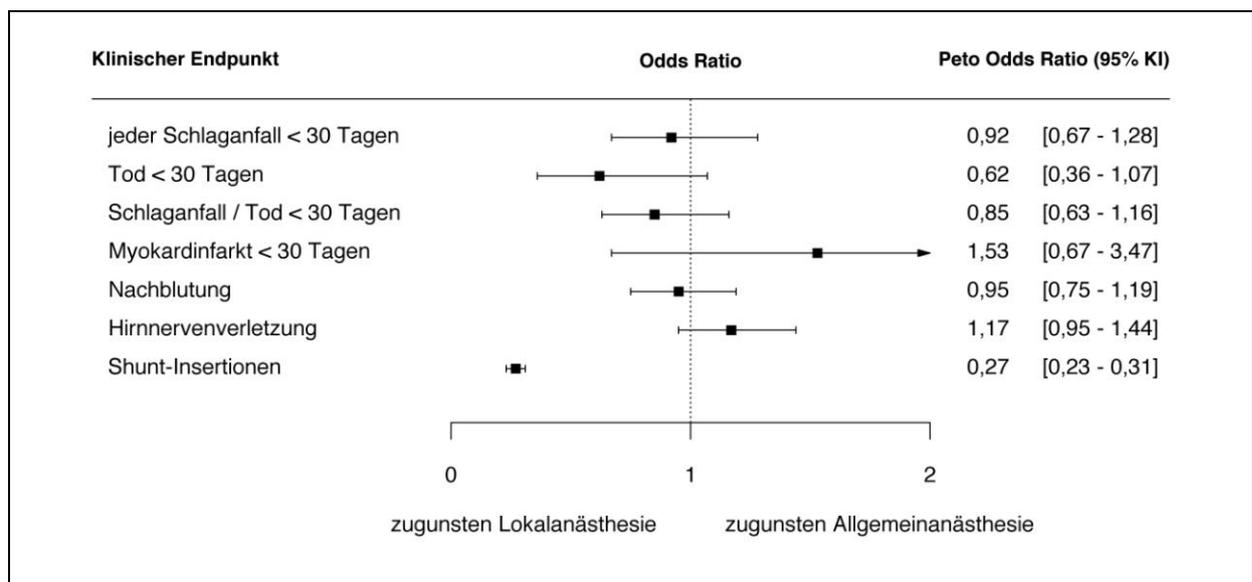
Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Da zwischen der Lokalanästhesie und der Allgemeinnarkose keine signifikanten Unterschiede im 30-Tages-Ergebnis bestehen, können Patienten und Chirurgen beide Verfahren auswählen. Bei der Entscheidung für das eine oder andere Verfahren sollen der Wunsch des Patienten und die individuelle Erfahrung und Kompetenz des anästhesiologisch – gefäßchirurgischen Teams berücksichtigt werden.	↑↑	1
B	Verfahrensbedingte, schwere Komplikationen treten bei Lokal-/Regional-Anästhesieverfahren selten auf. Auf Grund der geringeren Komplikationsrate bei vergleichbarer Wirksamkeit ist die superfizielle Blockade des Plexus cervicalis daher die Methode der 1. Wahl.	↑	2

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** In der LL der ESVS wird zur Alternative Allgemeinnarkose vs. loko-regionärer Anästhesie (LA) ausführlich Stellung genommen (Tabelle 17)<sup>19</sup>. Auf der Basis von 6 RCTs und der Ergebnisse des GALA-Trials mit 3.526 Patienten (95 Zentren, 24 Länder) wird eine starke Empfehlung ausgesprochen, die Wahl des Anästhesieverfahrens von der individuellen Erfahrung des behandelnden Chirurgen und des Anästhesisten abhängig zu machen. In einem kürzlich aktualisierten Cochrane Review wurden 10 RCTs (insgesamt 4.335 Operationen) inkl. des GALA-Trials ausgewertet<sup>323</sup>. Abbildung 7 zeigt für die klinischen 30-Tages-Endpunkte keinen eindeutigen Vorteil für eines der beiden Anästhesieverfahren. Bezüglich des Endpunktes perioperativer Tod zeigt sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu Gunsten der LA, die Shunt-Rate ist bei der CEA in LA signifikant niedriger.



**Abbildung 7: Klinische Endpunkte nach lokoregionärer Anästhesie vs. Allgemeinanästhesie (Peto Odds Ratio (fixed 95%CI), Cochrane Review 2009, 10 RCTs)**

**Weitere Ergebnisse des letzten Cochrane Review<sup>323</sup>.**

- Pulmonale Komplikationen wurden in einer Studie erfasst, ohne messbaren Vorteil für eines der beiden Verfahren. Im GALA-Trial wurden in beiden Armen keine Lungenembolien dokumentiert.
- In sechs Studien wurde ein Abfall des Blutdrucks nach Beginn der Allgemeinanästhesie erfasst. Im GALA-Trial musste unter Allgemeinnarkose bei 43% der Patienten der Blutdruck medikamentös angehoben werden (versus 17% bei LA), während bei der LA bei 28% der Patienten der Blutdruck gesenkt werden musste (13% bei der Allgemeinnarkose) und bei 46% versus 28% überhaupt keine Blutdruckmanipulation erfolgen musste<sup>284</sup>.
- Der Krankenhausaufenthalt war gleich lang in drei Studien.
- Die Patientenzufriedenheit wurde in zwei Studien erfasst. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten war mit dem jeweiligen Anästhesieverfahren zufrieden.
- Cross-Over Patienten: im GALA-Trial wurden 165 Patienten (5%) im anderen Studienarm behandelt. Während zur Allgemeinanästhesie randomisierte Patienten hauptsächlich aus medizinischen Gründen unter LA operiert wurden, wurden in den LA-Arm randomisierte Patienten hauptsächlich auf eigenen Wunsch in Narkose operiert. 3,9% aller LA-Patienten wurden intraoperativ konvertiert (17mal unmittelbar vor der OP und 52mal während der OP).

**Technik der Lokalanästhesie:** In einem SR wurden Effektivität und Komplikationsraten des oberflächlichen (bzw. intermediäre) Plexusblock und des sog. tiefen (oder kombinierten) Plexusblock analysiert<sup>324</sup>. Es liegen allerdings nur 2 kleine RCTs vor. Auf der Basis von 67 weiteren Publikationen (1966-2005) mit insgesamt 7.558 oberflächlichen und 2.533 tiefen (oder kombinierten) Plexusblockaden wurde eine höhere lokale Komplikationsrate bei der tiefen Plexusblockade gefunden (OR 2,13; p=0,006). Insgesamt waren 0,25% der Patienten von schweren Komplikationen der tiefen Plexusblockade betroffen (intravasale Injektionen, Ateminsuffizienz aufgrund von Stimmbandpareesen und/oder Zwerchfellpareesen, in Einzelfällen toxische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum) während nach oberflächlicher Blockade keine derartigen Komplikationen berichtet wurden. Nach tiefer Blockade erfolgte in 2% der Fälle aufgrund direkter Punktionsläsionen (s.o.), eines insuffizient wirksamen Blocks, einer notwendigen Shunt-Einlage oder insgesamt mangelnder Patientenkooperation eine Konversion zur Allgemeinnarkose (nach oberflächlicher Blockade in 0,4%, OR 5,35, p<0,0001). Sonstige systemische Komplikationen (perioperativer Tod oder Schlaganfall, kardiovaskuläre und pulmonale Komplikationen, Wundhämatome) traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (4,2% vs. 4,7%, OR 1,13; p=0,273). Die Autoren schlussfolgern, dass schwere punktionsbedürftige Komplikationen insgesamt selten sind, aber nur bei der tiefen Plexusblockade zu verzeichnen sind. Die oberflächliche (bzw. intermediäre) Plexusblockade gilt daher als Methode der 1. Wahl.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Da zwischen der Lokalanästhesie und der Allgemeinnarkose keine signifikanten Unterschiede im 30-Tages-Ergebnis bestehen, können Patienten nach entsprechender Aufklärung durch das anästhesiologisch-gefäßchirurgische Team beide Verfahren auswählen. Bei der Entscheidung für das eine oder andere Verfahren sollen der Wunsch des Patienten und die individuelle Erfahrung und Kompetenz des behandelnden Teams berücksichtigt werden.

Schwere lokale Komplikationen treten bei der Lokalanästhesie sehr selten auf. Die tiefe Plexusblockade ist hierbei häufiger kompliziert als die sicherer als die oberflächliche Plexusblockade. Die oberflächliche Plexusblockade ist daher Methode der 1. Wahl. Einschränkend sei darauf hingewiesen, dass die hier bewerteten Studien zur Regionalanästhesie aus der Zeit vor dem ultraschall-gestützten Vorgehen stammen und die o.g. möglichen Komplikationen (Insbesondere Blutungen und intravasale Injektionen) mit dem derzeitigen Stand der Technik nicht untersucht worden sind. Gleiches gilt für die Ausdehnung der Blockade (Qualität der Wirkung).

Es liegen keine Daten zum Einfluss morphologisch-anatomischer Faktoren (Rezidiveingriff, Z.n. Radiatio, hohe Carotisbifurkation etc.) vor. Außerdem ist die psychische und physische Belastung des einzelnen Chirurgen während beider Anästhesieverfahren bisher nicht untersucht worden. Im GALA-Trial wurde bisher keine Differenzierung zwischen oberflächlicher und tiefer Plexusblockade getroffen.

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

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

### 8.11.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Eine isolierte Herzoperation in Anwesenheit einer einseitigen hochgradigen asymptomatischen Carotisstenose ist gerechtfertigt	↑	2
B	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.	↑	3

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

#### Leitliniensynopse und Systematische Reviews:

*ESC 2011*<sup>41</sup>: in der aktuellen LL der ESC wird die Koinzidenz von extracranieller Carotisstenose und KHK in mehreren Empfehlungen behandelt. So gibt die ESC starke Empfehlungen, bei CABG-Patienten mit bekannter zerebrovaskulärer Vorgeschichte, einem SG über der Carotisbifurkation, einem Lebensalter > 70 Jahre, einer koronaren Mehrgefäßerkrankung und einer peripheren AVK eine DUS der Carotisbifurkation durchzuführen (Class I, LoE B). Die Indikation zur Carotisrevaskularisation soll individualisiert nach Diskussion in einem interdisziplinären Konsil, inkl. der Neurologie erfolgen (Class I, LoE C). der Zeitpunkt der carotidalen und koronaren revaskularisierenden Therapie soll in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik, dem Grad der Dringlichkeit und der Schwere der Carotisstenose und der KHK erfolgen (Class I, LoE C). Ein Screening für Carotisstenosen ist nicht indiziert beim Vorliegen einer instabilen Angina pectoris mit der Notwendigkeit einer notfallmäßigen CABG und fehlenden Anzeichen einer kürzlichen zerebralen Ischämie (Class III, LoE B). Für CABG-Patienten mit einer carotis-bedingten zerebralen Ischämie innerhalb der letzten 6 Monate wird eine Carotisrevaskularisierung beim Vorliegen einer 70-99%igen Stenose empfohlen (Class I, LoE C). Beim Vorliegen einer 50-69%igen Stenose kann eine Carotisrevaskularisierung in Abhängigkeit von patientenspezifischen Faktoren und der klinischen Symptomatik erwogen werden (Class IIb, LoE C). Bei <50%iger Stenose ist eine Carotisrevaskularisierung eindeutig nicht indiziert (Class III, LoE C). Bei Patienten ohne zerebrale Ischämie innerhalb der letzten 6 Monate kann eine Carotisrevaskularisierung bei Männern mit bilateralen 70-99%igen Carotisstenosen oder einer einseitigen 70-99%igen Stenose und kontralateralem Carotisverschluss erwogen werden (Class IIb, LoE C). Ebenso kann bei Männern mit einer 70-99%igen Stenose und einem klinisch stummen ipsilateralen Hirninfarkt eine Carotisrevaskularisierung erwogen werden (Class IIb, LoE C). Siehe Tabelle 13.

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Die SVS stellt fest, dass Patienten mit symptomatischer Carotisstenose von einer CEA vor oder simultan mit einer koronaren Bypass-OP profitieren. Der Zeitpunkt der CEA hängt dabei von der klinischen Symptomatik und der institutionellen Erfahrung ab (Grad 1, LoE B). Bei Patienten mit hochgradigen bilateralen Stenosen (oder hochgradiger Stenose und kontralateralem Verschluss) soll eine vorherige oder simultane CEA erwogen werden (Grade 2, LoE B). Siehe Tabelle 14.

*AHA 2011*: In der aktuellen LL der AHA zur Primärprävention der zerebralen Ischämie (siehe Tabelle 11) wird auf die simultane Operation von A. carotis und einer koronaren Bypass-OP nicht explizit eingegangen<sup>40</sup>. Eine LL der AHA aus dem Jahre 2002 formulierte dagegen eine Empfehlung beim Vorliegen einer 60-99%igen Stenose, einer Lebenserwartung >5 Jahre und einer Schlaganfallrate der Einrichtung/des Operateurs <3%. Diese

Empfehlung wurde in einer aktuelleren europäischen LL (mit Erhöhung des Stenosegrades auf 70-99%) übernommen<sup>325</sup> (ESC/EACT 2010 Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, Tabelle 13). In der gleichen LL wird erstmals geschlechtsspezifisch differenziert, dass die Indikationsstellung bei Frauen nur bei höherem Stenosegrad symptomatischer Stenosen (70% Frauen vs. 50% Männer) erfolgen sollte (Empfehlungsgrad C). Darüber hinaus wird formuliert, dass asymptomatische Stenosen nur bei Vorliegen bilateraler Stenosen >70% oder einseitiger Stenosen >70% mit Vorliegen eines kontralateralen Verschlusses eine sichere Indikation zur Simultan-OP darstellen (C).

Inzwischen wird die bisher akzeptierte Schlaganfallrate aufgrund deutlicher Fortschritte der medikamentösen Begleit-Therapie (BMT) auch in der aktuellen LL der AHA als möglicherweise zu hoch angesetzt<sup>40</sup>. Ein „downgrade“ zur Bewertung der Simultan- OP als „unsicher“ wird bei einer Schlaganfallrate von 5-10% im Rahmen einer Simultan- Operation formuliert, bei über 10% bleibt die Bewertung „unsicher“ allerdings (mangels Evidenz) bestehen.

In einem SR aller LL und der verfügbaren Literatur bis zu dem Jahre 2011 wurde die Frage der prophylaktischen Carotis-Revaskularisation vor, während oder nach Herz-Bypassoperation analysiert<sup>326</sup>. In dieser Arbeit wurden drei Fragestellungen mittels einer systematischen Literaturrecherche analysiert:

1. Prävalenz carotis-bedingter peri- und postoperativer Schlaganfälle bei gleichzeitig vorliegender ein- oder beidseitiger symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose
2. Schlaganfallrate bei asymptomatischer Carotisstenose (außer Verschluss) im Rahmen einer isolierten Herzoperation
3. Schlaganfallrate bei nichtoperierter kontralateraler asymptomatischer Carotisstenose im weiteren Verlauf

Im ersten Review wurden 166 Studien gefunden, von denen nur 26 verwertbar waren, da sie Angaben über die Endpunkte Schlaganfall, Tod, Kombination sowie Angaben zum Stenosegrad enthielten. Im zweiten Review wurden von 36 gefundenen Studien nur 13 verwendet, da nur hier eine Unterscheidung zwischen asymptomatisch und symptomatisch sowie zwischen einseitig oder beidseitig vorgenommen wurde. Im dritten Review wurden von 141 Studien nur 35 mit Angaben zum Verlauf eines kontralateralen Schlaganfalls bei adäquater Fallzahl von mindestens 5 Fällen enthielten. Es ist davon auszugehen, dass die Literatursuche komplett durchgeführt wurde und daher keine weitere Literatursuche vorzunehmen ist.

Die Metaanalyse von Naylor und Brown<sup>327</sup> kommt zu folgendem Resultat: Das perioperative Schlaganfallrisiko bei 50-99%iger Stenose oder Verschluss beträgt 7,4% (95%CI 4,8-9,9), welches auf 9,1% (95%CI 4,8-16) bei Vorliegen einer Stenose von 80-99% oder eines Verschlusses ansteigt. Der Haupteffekt wird durch die symptomatischen Stenosen produziert, weswegen nach Ausschluss dieser Patienten nur eine Schlaganfallrate von 3,8% (95%CI 2,0-4,8; 50-99% Stenose) bzw. 2,0% (95%CI 1,0-5,7; 70-99% Stenose) bestand. Asymptomatische Patienten mit einseitiger Stenose hatten ein Risiko für einen perioperativen ipsilateralen Schlaganfall von 2% (95%CI 1,0-3,8) und ein Risiko für jedweden Schlaganfall von 2,9% (95%CI 2,0-5,7). Dieses Risiko war unabhängig vom Stenosegrad (70-99% oder 80-99%). Patienten mit beidseitiger hochgradiger asymptomatischer Stenose oder einseitiger hochgradiger Stenose und kontralateralem Verschluss hatten ein 6,5%iges Schlaganfallrisiko. Patienten mit bilateraler hochgradiger Stenose und einseitiger simultaner Herz-/Carotis-Revaskularisation hatten ein 5,7%iges Schlaganfallrisiko kontralateral zur operierten Carotisstenose.

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

Die Schlussfolgerung aus der verfügbaren Evidenz reicht nicht für eine generelle Empfehlung zur simultanen Operation einer asymptomatischen Stenose der A. carotis interna aus, weil der Benefit hinsichtlich einer carotis-assoziierte Schlaganfallprophylaxe nicht belegbar ist. Schon in der SAPHIRE-Studie bei kardialen Hochrisikopatienten war die Todesrate im Langzeitverlauf höher als die Schlaganfallrate<sup>160</sup>. In den Jahren 2000- bis 2004 wurden 22.089 simultane Eingriffe in den USA durchgeführt, davon 97% im Stadium I<sup>328</sup>. 95 % der postoperativen Schlaganfälle waren nicht carotis-assoziiert.

**RCTs und sonstige Studien:** Prospektiv-randomisierte kontrollierte Studien zu dieser Frage liegen bisher nicht vor. Eine prospektive randomisierte Studie zur prophylaktischen simultanen Carotis-TEA bei asymptomatischen Patienten wird in Deutschland zur Zeit durchgeführt (CABACS, ISRCTN13486906).

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Da keine RCTs vorliegen, ist eine Empfehlung für oder wider nur mit schwacher Evidenz assoziiert. Selbst eine Schlaganfallrate von 0% bei Simultan-Operationen, wie in manchen Serien berichtet, beweist nicht den prophylaktischen Benefit dieser Maßnahme aus methodischer Sicht. Möglicherweise hilft die Beurteilung der intracraniellen Reservekapazität im CO<sub>2</sub>-Belastungstest eine Subgruppe zu definieren, welche von einer Simultan-Operation durch hämodynamische Verbesserung der zerebralen Zirkulation langfristig profitieren könnte<sup>329</sup>.

## 8.12 Evidenzbasiertes perioperatives Management

**Autor:** Martin Storck (DGG)

### 8.12.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Patienten mit erhöhtem Allgemeinrisiko (SAPPHIRE-Kriterien) oder durchgemachtem Schlaganfall innerhalb der letzten sechs Monate sollten postoperativ auf einer IMC/IST überwacht werden. Die Überwachung besteht aus dem Monitoring von Kreislaufparametern sowie einer neurologischen Untersuchung in definierten Zeitabständen.	GCP	-
B	Präoperativ wird bei Diabetikern die Messung des HbA1c und der Nüchtern-Blutglukose zur Beurteilung der Stoffwechsellage empfohlen	GCP	-
C	Perioperativ und periinterventionell ist eine stabile Blutglukoseeinstellung von <180 mg/dl bei Vermeidung von Hypoglykämien anzustreben	↑↑	2

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Bezüglich der Nachbetreuung elektiv durchgeführter Carotis-Rekonstruktionen nehmen die LL zur CEA (SVS, ESVS) aufgrund fehlender Evidenz nicht explizit Stellung.

**RCTs und sonstige Studien:** Randomisierte Studien existieren nicht.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Bezüglich der Nachbetreuung elektiv durchgeführter CEAs nehmen die LL zur CEA (AHA, SVS, ESVS) aufgrund fehlender Evidenz nicht explizit Stellung<sup>19,140</sup>. RCTs existieren nicht. Patienten, die nach einem durchgemachten Schlaganfall operiert oder gestentet werden, haben ein periprozedurales Schlaganfallrisiko bis zu 9%. Es kann außerdem stratifiziert werden, ob ein Patient in Allgemeinnarkose oder in Regionalanästhesie operiert wurde. Die folgenden Risiken sind zu unterscheiden:

1. Nachblutung im Wundgebiet mit Stridor und Intubationshindernis durch Larynxverlagerung
2. zerebrale Einblutung ( ICH), mit Schlaganfall oder Hirnödem
3. Intra-/postoperative Embolisation mit TIA/manifestem Schlaganfall
4. postoperativer Gefäßverschluss ( thrombotisch ) mit oder ohne Schlaganfall
5. Nahtinsuffizienz/Patchruptur
6. Hyperperfusionssyndrom
7. RR-Schwankungen/ Hypertensive Krise

Da alle diese Risiken mit Ausnahme der perioperativen Schlaganfalls im Falle elektiver Chirurgie symptomatischer und asymptomatischer Stenosen in der Größenordnung von max. 1% liegen, kann sich die Empfehlung nur auf Risikopatienten und Patienten nach Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate beziehen.

### 8.13 Welche Materialien (Katheter, Stents, Protektionssysteme) sind bei CAS zu bevorzugen?

**Autoren:** Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

#### 8.13.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Für die Carotisstentimplantation sollen in jedem Fall selbst expandierende, für diese Indikation zugelassene Stents verwendet werden.	↑↑	3

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** In der Mehrzahl der aktuellen LL finden sich keine Details zu technischen Fragen der endovaskulären Behandlung. In der ESVS-LL<sup>19</sup> (2009, Tabelle 17) werden Carotisschleusen, selbstexpandierende Stents und die Verwendung eines Protektionssystems als Standard angegeben. In der AHA-Leitlinie<sup>40</sup> werden Protektionssysteme als nützlich angesehen (Tabelle 11). In der aktuellen LL der ESC<sup>41</sup> wird eine schwache Empfehlung gegeben, bei CAS ein Protektionssystem anzuwenden (Class IIb, LoE B, Tabelle 13).

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

- **Stent-Typ:** Es gibt keine RCTs zum Vergleich verschiedener Carotisstent-Typen. Mit Veröffentlichung der ersten großen Fallserien Ende der 90er Jahre ergaben sich Hinweise darauf, dass ballonexpandierbare, durch Druck von außen deformierbare Stents für die oberflächlich gelegene Carotidbifurkation ungeeignet sind<sup>330</sup>, so dass sich selbstexpandierende Stents als Standard durchgesetzt haben. Daher werden an der Carotidbifurkation nahezu ausschließlich selbstexpandierende Stents verwendet. Bei hochzervikalen und intracraniellen ACI-Stenosen sowie am ACC-Abgang sind auch ballonexpandierbare Stents möglich und aufgrund ihrer schnellen und exakten Platzierbarkeit vielfach zu bevorzugen.

Nach einer Subgruppenanalyse aus der SPACE I-Studie und einigen Fallserien waren Komplikationen bei Verwendung von Stents mit geschlossenem Zell-Design weniger häufig als bei der Verwendung von offenzelligen Nickel-Titan-Stents<sup>331,332</sup>. Andere Studien konnten diesen Unterschied nicht bestätigen<sup>333</sup>. In großen Registern und Zulassungsstudien sind die Komplikationsraten mit verschiedenen Carotisstent-Typen ähnlich<sup>334-336</sup>. Das Stent-Design hat u. U. auch einen Einfluss auf die Restenoserate, die bei der Verwendung konischer Nickel-Titan-Stents geringer sein soll als bei Stents mit einheitlichem Durchmesser<sup>337</sup>.

- **Welchen Stellenwert haben Neuroprotektionssysteme bei der interventionellen Therapie?** Auch zur Frage, ob Protektionssysteme die Sicherheit von CAS-Eingriffen erhöhen, existieren keine Daten aus explizit dazu durchgeführten RCTs. Registerdaten und Metaanalysen aus der Zeit vor Veröffentlichung der großen RCTs ergaben Hinweise auf eine mögliche Überlegenheit der Stentimplantation unter Verwendung von Protektionssystemen<sup>338</sup>. Eine Subgruppenanalyse<sup>332</sup> der SPACE-1-Studie konnte keinen signifikanten Vorteil der Anwendung von Embolieschutzsystemen gegenüber einer Stentimplantation ohne Protektion nachweisen. Ebenso gibt es Fallserien mit niedrigen Komplikationsraten und wenigen DWI-Läsionen bei CAS ohne Protektion<sup>332,339</sup>. Die CAS Patienten in der EVA-3S und ICSS-Studie hatten trotz weitgehender Verwendung von Protektionssystemen relativ hohe Komplikationsraten<sup>193,196</sup>. Die Daten aus DWI-Studien belegen, dass mikroembolische Ischämien trotz Protektion vorkommen, in der ICSS-Substudie sogar signifikant häufiger als nach CEA<sup>207</sup>. In den für den Carotisstent relativ günstigen RCTs SAPHIRE und CREST war ein Protektionssystem vorgeschrieben mit der Besonderheit, dass jeweils nur ein Filtertyp verwendet werden durfte. Einen signifikanten Unterschied der Rate zerebraler Komplikationen im Vergleich zu Studien ohne Protektionssystem (SPACE) besteht nicht. Daten aus Zulassungsstudien, Registern und nicht

randomisierten Vergleichstudien zeigen für die verschiedenen Protektionssysteme ähnliche Ergebnisse ohne Hinweise auf eine Überlegenheit einer bestimmten Technik (BEACH<sup>335</sup>, CARAT, SAPPHIRE<sup>336</sup>, ARMOUR<sup>340</sup>). Mit proximalen Protektionssystemen gewonnene Registerdaten und konzeptionelle Überlegungen deuten darauf hin, dass das sog. „endovascular clamping“ mit Ballonokklusion der ACC und ACE zu niedrigeren Komplikationsraten führen könnte<sup>340,341</sup>. Diese Hypothese müsste allerdings durch weitere Studien überprüft werden.

- **Zugangssysteme:** Mit Einführung spezieller langer Schleusen und Führungskatheter ist der interventionelle Zugang zur A. carotis einfacher und theoretisch auch komplikationsärmer möglich. Diese für CAS-Prozeduren wichtigen Materialien sind in Studien nur unzureichend evaluiert worden.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Bisher ist es nicht gelungen, valide RCTs mit ausreichenden Fallzahlen zum Vergleich verschiedener CAS-Techniken durchzuführen. Dementsprechend sind jenseits von praktischen Empfehlungen keine klaren Aussagen darüber möglich, welche Technik am besten und risikoärmsten ist. Daten aus Subgruppenanalysen und offenen Studien können allenfalls zur Hypothesenbildung beitragen, erlauben aber keine belastbaren Empfehlungen. Im Rahmen der klinischen Praxis haben sich selbstexpandierende Stents verbindlich durchgesetzt. Die Frage, ob die Komplikationsrate oder die Langzeitergebnisse vom Stent-Typ und Design abhängen, lässt sich nicht zuverlässig beantworten. Angesichts fehlender Daten mit hohem Evidenzniveau kann die Verwendung von Protektionssystemen nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Protektionssysteme können die Sicherheit des Eingriffs, insbesondere den Schutz vor Makroembolien, bei entsprechender Erfahrung, erhöhen<sup>19,140</sup> (Tabelle 10 und Tabelle 17). Die Verwendung erhöht die Komplexität des Eingriffs und erfordert ein entsprechendes Training und Erfahrung.

## 8.14 Was ist zu beachten für ein optimales periinterventionelles Management?

**Autoren:** Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

### 8.14.1 Empfehlungen

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

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Die meisten aktuellen LL empfehlen periinterventionell eine kombinierte TFH mit Clopidogrel und ASS. Die Therapie sollte vor dem Eingriff beginnen und danach für mindestens 4 Wochen fortgesetzt werden. Diesem Vorgehen hat sich auch die ESC 2011<sup>41</sup> angeschlossen (Tabelle 13). Zur Dauer der dualen TFH gibt es keine Studiendaten und unterschiedliche Empfehlungen, die ESO empfiehlt<sup>47</sup> mindestens einen Monat, die ESVS rät<sup>19</sup> zu einer Behandlungsdauer von drei Monaten, vor allem bei Patienten mit einem Diabetes oder zuvor stattgehabter kardialer Operation (Tabelle 16 und Tabelle 17). Die SVS empfiehlt eine doppelte Plättchenhemmung mit ASS und Ticlopidin oder Clopidogrel, die mindestens 3 Tage vor der Intervention begonnen werden soll und für einen Monat fortgesetzt werden soll (Tabelle 14)<sup>42</sup>.

**RCTs und sonstige Studien:** Folgende Maßnahmen haben sich als Standard etabliert, wenngleich diesem nicht immer speziell Daten mit hoher Evidenz für die Carotis zugrunde liegen. Die medikamentöse Behandlung von Patienten vor CAS erfolgt meist in Analogie zu den Erfahrungen auf koronar-vaskulärem Gebiet mit einer dualen TFH aus ASS und Clopidogrel. Es gibt kaum RCTs zum Effekt einer solchen dualen TFH bei mit CAS behandelten Patienten<sup>342</sup>. Die Studie von McKeivitt et al. wurde nach 50 der ursprünglich geplanten 120 Patienten abgebrochen. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert, unverblindet entweder mit 75mg ASS und Heparin oder 75mg ASS und Clopidogrel (300mg 6-12 Stunden vor der Behandlung, dann 75mg täglich) behandelt. In der Gruppe mit dualer TFH kam es zu keinen neurologischen Komplikationen, wohingegen es in der ASS+Heparin-Gruppe in 25% der Fälle eine Komplikation gegeben hatte. In vielen Zentren ist es zwischenzeitlich üblich, mittels laborchemischer in-vivo Methoden die thrombozytenaggregationshemmende Effektivität der einzelnen Substanzen zu testen. Ob dadurch die Komplikationsrate beeinflusst werden kann, ist nicht ausreichend untersucht. In der klinischen Praxis hat sich eine Heparin-gabe während der Intervention meist als Bolus (z. B. 100 I. E. /kg) etabliert (GCP). Einzelne Zentren haben die Heparinisierung auch danach mit einem NMH noch für einige Tage fortgesetzt. Studiendaten über Nutzen und Risiken der Heparin-gabe oder zum Nutzen eines Monitorings mit ACT-Messung gibt es nicht.

Wenige Daten gibt es auch zum Statin-Effekt bei einer CAS. Gröschel et al.<sup>343</sup> identifizierten in einer retrospektiven Auswertung von 180 Patienten 53 Patienten, die mit einem Statin behandelt worden waren. Bei diesen Patienten war die periprozedurale Rate schwerwiegender vaskulärer Ereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt, Tod) signifikant niedriger (4% vs. 15%, p<0.05).

Als Prophylaxe einer durch die Ballondilatation und durch Expansionskräfte des Stents in bis zu 48 % der Fälle behandelten Bradykardie- und Hypotonie<sup>344,345</sup> hat sich die Gabe von Atropin vor der Platzierung und Dilatation des Stents etabliert. Ggf. können ergänzend kreislaufaktive Medikamente gegeben werden<sup>346</sup>. Schwere und anhaltende Bradykardien sind sehr selten, so dass die sofortige Bereitstellung eines temporären Schrittmachers<sup>347</sup> nicht zwingend vorgeschrieben werden kann.

Zur Frage, ob ein Anästhesist oder ein anderer entsprechend qualifizierter, vom Interventionsteam unabhängiger Arzt den Patienten während der Intervention überwachen sollte, gibt es keine Studiendaten. Die Überwachung durch einen unabhängigen Arzt hat sich als gute klinische Praxis etabliert. Ob die postinterventionelle Überwachung auf einer Intensiv- oder Intermediate-Care-Station sinnvoll ist, ist anhand von Studiendaten ebenfalls nicht zu klären. Bei der Häufigkeit von Bradykardien und zur Verhütung von Blutdruckanstiegen mit erhöhtem Risiko von Reperfusionsschäden<sup>110</sup> ist zumindest ein entsprechendes Monitoring zumindest in den ersten 24 Stunden günstig und hat sich in der klinischen Praxis weitgehend etabliert.

Die ambulante Durchführung von CAS-Eingriffen ist möglich, wird allerdings nicht empfohlen, da der Patient und seine Angehörigen Probleme haben könnten, mit Komplikationen wie Bradykardien, Hyperperfusionsschäden oder Leistenhämatomen umzugehen (GCP). In der Regel wird ein zumindest 24 stündiger Krankenhausaufenthalt nach dem Eingriff empfohlen.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Bis auf die weitgehend unstrittige duale Plättchenhemmung abgeleitet von der koronararteriellen Stentpraxis gibt es für die erwähnten periinterventionellen Maßnahmen keine Daten aus Studien mit hohem Evidenzniveau. Fragen nach der Notwendigkeit von Thrombozytenfunktionsmessungen zur Identifikation von ASS- oder Clopidogrel-Nonrespondern oder zur verbesserten Wirksamkeit neuerer Thrombozytenaggregationshemmer wie Prasugrel beim CAS sind durch weitere Studien zu klären. Die klinische Praxis hat bezüglich der übrigen periinterventionellen Maßnahmen ausreichende Standards etabliert, die weitgehend eingehalten werden.

## 8.15 Wie sieht das optimale Management periinterventioneller Komplikationen aus?

**Autoren:** Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

### 8.15.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Bei Verdacht auf das Vorliegen einer periinterventionellen intracraniellen Embolie soll umgehend eine intracranielle vaskuläre Bildgebung erfolgen	↑↑	1
B	Beim Vorliegen einer früh-postinterventionellen zerebralen Ischämie soll eine sofortige intravenöse ggf. selektive (Mikrokatheter) intraarterielle Thrombolyse/mechanische Rekanalisation erwogen werden.	GCP	-
C	Bei Vorliegen einer intraprozeduralen intracraniellen Embolie sollte eine selektive Mikrokatheter-Rekanalisation angestrebt werden.	↑	4
D	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.	↑↑	3
E	Kardiovaskuläre, pulmonale und sonstige allgemeine Komplikationen nach CAS müssen entsprechend internistischer und intensiv-medizinischer Standards und Leitlinien unter Hinzuziehung entsprechender Fachexpertise behandelt werden. Hierfür muss die erforderliche technische Ausstattung vorgehalten werden.	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse, systematische Reviews und RCTs:** Von den derzeit aktuellen LL beschäftigt sich nur die LL der ESVS in einem Unterkapitel mit der Behandlung von Komplikationen<sup>19</sup>. Dort werden spezifische durch die Prozedur, Stents und Protektionssysteme induzierte Komplikationen erwähnt, die unten näher aufgeführt und diskutiert werden (Tabelle 17). Angesichts der relativen Seltenheit von Komplikationen bewegt sich die wissenschaftliche Literatur auf dem Niveau von Falldarstellungen und Expertenmeinungen.

Größere Fallserien und nicht randomisierte Vergleichsstudien gibt es nur zur Frage der Bradykardie- und Hypotonie-Prophylaxe mit Atropin und Kreislauf-aktiven Medikamenten<sup>19</sup>. Sowohl die LL der ESVS als auch die neue US-amerikanische LL erwähnt Protektionssysteme als mögliche Quelle von Komplikationen, die insbesondere dann auftreten können, wenn keine ausreichenden Erfahrungen mit der routinemäßigen Anwendung vorhanden sind<sup>140</sup>. Bezüglich des Komplikationsmanagements bei CAS gibt es derzeit keine Daten aus Studien mit einem hohen Evidenzniveau. Die folgenden Beschreibungen stammen aus Falldarstellungen und kleinen Fallserien oder stellen auf Kongressen oder Carotisstent-Kursen diskutierte Expertenmeinungen dar.

**Sonstige Studien, Reviews und Expertenmeinungen (z.T. zit. nach ESVS-LL, siehe auch Tabelle 17):** Folgende Komplikationen kommen typischerweise bei der CAS vor und sollten in qualifizierten interventionellen Zentren behandelt werden können:

- a. Thrombembolien
- b. Spasmen
- c. Dissektionen der A. carotis oder im Bereich des endovaskulären Zugangs
- d. Technische Probleme mit Stents oder Embolieschutzsystemen

- e. Reperfusionsschäden
  - f. Blutungen aufgrund von Gefäßschäden
  - g. Bradykardie und Hypotonie
  - h. Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen
- a. Bei Thrombenbildung im Bereich der Angioplastiestelle oder Thrombembolien in zerebrale Arterien sollten medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten mit GP IIb-IIIa-Hemmern und lokaler Fibrinolyse mit rtPA oder Urokinase zur Verfügung stehen<sup>19</sup>. Darüber hinaus ist es vorteilhaft, wenn Erfahrungen mit kathetergestützten Thrombektomie-Verfahren zur Extraktion, Aspiration oder Stent-Retriever-Behandlung zerebraler Emboli bestehen. Für die Erkennung klinisch stummer zerebraler Embolien sind prä- und postinterventionell angiographische Darstellungen der intracraniellen Gefäße erforderlich. Bei klinischem oder angiographischem Verdacht auf eine zerebrale Embolie ist eine detaillierte vaskuläre Bildgebung der intracraniellen Gefäße erforderlich, um nach der Lage des Gefäßverschlusses die möglichen klinischen Folgen und die Behandlungsindikation einschätzen zu können. Bei der Indikationsstellung für die intraarterielle oder intravenöse Anwendung von GP IIb-IIIa-Hemmern oder fibrinolytischen Substanzen ist zu bedenken, dass diese insbesondere bei Patienten mit akuten oder subakuten Infarkten Blutungskomplikationen begünstigen können<sup>348</sup>.

Nach Recherchen in der LL der ESVS sind akute Stentthrombosen extrem selten. Das Risiko kann unter Umständen durch vorherige Testung der CAS-Patienten auf Clopidogrel- und ASS-Resistenz weiter reduziert werden<sup>349,350</sup>. Über die generelle Notwendigkeit solcher Tests bei CAS besteht derzeit noch kein Konsensus. Im Fall einer akuten, während des Eingriffs aufgetretenen Stentthrombose wird eine Behandlungsversuch mit einem GP IIb-IIIa-Hemmer (z. B. Abciximab oder Tirofiban) oder einen Fibrinolytikum (z. B. rtPA) i. a. oder i. v. empfohlen<sup>19</sup> wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die gleiche Behandlung kann bei Nachweis von Thromben in einem Embolieschutzfilter erfolgen, wenn es nicht gelingt, den Filter so zu schließen und partiell in den Rückholkatheter hineinzuziehen, dass keine Thromben durch die Poren hindurchgepresst werden<sup>19</sup>. Bei langstreckigen, über die Angioplastiestelle hinausreichenden Thrombosen oder fehlendem Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung kann eine zusätzliche Thrombusaspiration oder chirurgische Thrombektomie sinnvoll sein<sup>351</sup>. Bei umflossenen Thromben ist auch eine Antikoagulation zu diskutieren.

Nicht jeder Strömungsstillstand bei einer CAS-Prozedur entspricht einer Stent- oder Filterthrombose. Bei der Verwendung von Embolieschutzfiltern können deren Poren auch durch Mikropartikel verstopfen oder der Fluss kann durch Spasmen oder Führungsdraht-induzierte Knickstenosen sistieren. In diesen Fällen wird das Problem meist durch das Bergen des Filters, der dann meist kein makroskopisch sichtbares Material enthält behoben<sup>19</sup>. Makroembolien in die Hauptäste erster oder zweiter Ordnung der intracraniellen Arterien sind selten, können jedoch gravierende klinische Folgen mit ausgedehnten Ischämien und bleibenden Behinderungen nach sich ziehen. Ein Behandlungsversuch ist häufig auch bei asymptomatischen Patienten indiziert, wenn keine adäquate Kollateralversorgung nachweisbar ist.

Die am einfachsten handhabbare medikamentöse Behandlung mit GP IIB-IIIa-Hemmern oder Fibrinolytika führt nicht immer zum Erfolg, da es sich bei den Emboli um Plaquematerial oder organisierte Thromben handeln kann. Speziell bei distalen ACI, Carotis-T, M1 oder Basilarisverschlüssen ist ein Lyseerfolg bei Gabe von rtPA eher unwahrscheinlich, so dass frühzeitig mechanische kathetergestützte Verfahren zur Thrombusextraktion oder –Aspiration eingesetzt werden sollten. Voraussetzung für deren Anwendung sind allerdings entsprechende Erfahrungen des interventionellen Behandlers. Bei weiter peripher gelegenen Mikroembolien in kleinere Endäste oder klinischer Symptomatik ohne Nachweis angiographisch sichtbarer Astverschlüsse gibt es nach der ESVS-Leitlinie keine klaren Empfehlungen. Wenn keine ausgedehnten Infarkte bestehen kann die Gabe eines GP IIb-IIIa-Hemmers oder eine Antikoagulation sinnvoll sein, um die Entstehung weiterer Thromben vor Ort zu verhindern<sup>19</sup>. In jedem Fall sollte nach einer embolischen Komplikation oder neu aufgetretenen neurologischen Symptomatik eine zerebrale Bildgebung mit MRT oder CT erfolgen, um eine Blutung auszuschließen und das Ausmaß einer eventuellen Hirnschädigung festzustellen.

- b. Durch die Manipulationen oder Bewegungen von Führungsdrähten oder Filtern induzierte Spasmen sind meist vorübergehend und selten behandlungsbedürftig. Spasmen bis zum Strömungsstillstand können bei empfindlichen Patienten durch Filter oder Drähte induziert werden und sind nach Bergen der Materialien meist rasch rückläufig. Bei anhaltender Flussreduktion kann der Kalziumantagonist Nimodipin intraarteriell (bis zu 2mg in verdünnter Lösung) oder andere Vasodilantien die Gefäßerweiterung beschleunigen

- (ESVS). Die Rückbildung sollte angiographisch dokumentiert werden, um eine differentialdiagnostisch manchmal nur schwer zu differenzierende Dissektion nicht zu übersehen. Einige Kliniken geben Nimodipin auch prophylaktisch in die Spüllösung in der Vorstellung, damit das Spasmusrisiko zu minimieren. Daten aus Studien mit höherer Evidenz liegen zu diesem Punkt nicht vor.
- c. Dissekte als Komplikation des endovaskulären Eingriffs müssen erkannt und von den meist temporären Vasospasmen oder durch Führungsdrähte induzierten Knickstenosen unterschieden werden. Zur endovaskulären Behandlung flussrelevanter hochzervikaler oder intracranieller Dissektionen sind ggf. passende Stents vorrätig zu halten und ggf. einzusetzen. Dissektionen im Bereich des Zugangsweges können beispielsweise an den Iliakalarterien vorkommen und sind notfalls mit passenden Stents zu behandeln.
  - d. Fehlplatzierte oder dislozierte Stents erfordern unter Umständen den Einsatz eines zweiten Implantats. Bei Schwierigkeiten, temporäre Embolieschutzfilter oder –Ballons zu bergen sind unüberlegte Manipulation zu vermeiden, damit sich die Materialien nicht in den Maschen des Stents verhaken oder abreißen. Die Bergung kann leichter sein, wenn es gelingt den Führungskatheter oder die Schleuse in den Stent hinein vorzuführen und so nahe wie möglich am Protektionssystem zu platzieren. Vor dem Bergen von Filtern sollte eine Angiografie-Serie durchgeführt werden, um größere Mengen von Thromben, die die Bergung erschweren können, nicht zu übersehen.
  - e. Reperfusionsschäden mit Krampfanfällen und neurologischen Ausfällen durch Ödembildung oder Einblutungen sind für etwa 1-3 % der Komplikationen nach CAS verantwortlich<sup>352,353</sup>. Da es sich um relativ seltene Einzelfälle handelt gibt es keine klaren, auf hohem Evidenzniveau abgesicherte Prädiktoren. Insbesondere sind offenbar Patienten mit hämodynamisch relevanten Carotisstenosen ohne adäquate Kollateralversorgung gefährdet, wenn eine gestörte Autoregulation mit weitgestellten peripheren Arterien oder hämodynamisch bedingte Ischämien vorliegen<sup>110</sup>. Postinterventionell wird in diesen Fälle ein striktes Blutdruckmonitoring mit Vermeidung hypertoner Werte empfohlen. Eine postinterventionelle Fortsetzung der Heparinisierung ist insbesondere bei Patienten mit relativ frischen Infarkten nicht sinnvoll. Es gibt in den letzten Jahren einen Trend zur Frühbehandlung von Patienten mit symptomatischen Carotisstenosen, da in der frühen Phase nach einer zerebralen Ischämie die Effektivität der Revaskularisation für die Schlaganfallvorbeugung am größten ist. Aus den derzeitigen Daten lässt sich keine klare Aussage darüber ableiten, ob eine frühe Carotisstentimplantation so rasch wie möglich in den ersten Tagen nach einem Hirninfarkt mit erhöhten Risiken verbunden ist.
  - f. Blutungskomplikationen durch Gefäßschäden oder eine unzureichend abgedichtete Punktionsstelle treten am häufigsten in der Leiste auf. Eine postinterventionelle Überwachung ist unbedingt erforderlich. Die Anwendung von Verschlussystemen erleichtert den Verschluss der Punktionsstelle, eine Überwachung ist bei Versagerquoten um 2,5% dennoch erforderlich<sup>354</sup>. Bei der Ausbildung von Pseudoaneurysmen sollten Techniken der sonographisch kontrollierten Kompression zur Verfügung stehen. Bei nicht beherrschbaren Leistenhämatomen sollte die Möglichkeit eines gefäßchirurgischen Eingreifens bestehen. Gefäßperforationen an der Carotis sind äußerst selten und können in Einzelfällen nach der Ballondilatation des Gefäßes auftreten. Es sollte die Möglichkeit zu einer notfallmäßigen Intubation bestehen. Ebenso ist es vorteilhaft, einen geeigneten Stent-Graft zu bevorraten, mit dem die Perforationsstelle endovaskulär abgedichtet werden kann. Temporär kann eine Blutstillung durch Reinflation des Dilatationsballons erreicht werden, der erst nach der Kontrolle des Ergebnisses zurückgezogen werden sollte.
  - g. Die Expansionskräfte des Stents können insbesondere in den ersten 24 Stunden durch Reizung des Carotissinus Bradykardien und Hypotonien induzieren. Eine Überwachung und ggf. Behandlung mit Atropin oder medikamentöser Anhebung des Blutdrucks ist empfehlenswert<sup>345</sup>.
  - h. Patienten mit Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörung und dadurch bedingten erhöhten Risiken einer Kontrastmittelgabe sollten präinterventionell durch entsprechende Laboruntersuchungen identifiziert werden. Vor einem CAS-Eingriff ist hier eine besondere Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich. Ggg. ist eine CEA vorzuziehen.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Da CAS-Komplikationen zahlenmäßig relativ selten vorkommen, sind die empfohlenen Vorgehensweisen aus Kasuistiken und Expertenmeinungen abgeleitet. Darüber hinaus sind Studien zum Komplikationsmanagement nicht sinnvoll durchführbar.

## 8.16 Wie sind die klinischen und morphologischen Langzeitergebnisse nach endovaskulärer Therapie?

**Autor:** Joachim Berkefeld (DGNR)

### 8.16.1 Empfehlungen

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

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse und systematische Reviews:** Die in den bisherigen RCTs und daraus abgeleiteten Metaanalysen nachweisbaren Unterschiede zwischen CAS und CEA beziehen sich in erster Linie auf die akute periinterventionelle Komplikationsrate. In mittelfristigen Nachbeobachtungszeiträumen von 120 Tagen–5 Jahren waren die klinischen Ereignisraten (Schlaganfälle und Todesfälle) in keiner der aktuellen Vergleichsstudien signifikant unterschiedlich (SPACE, EVA-3S, ICSS, CREST; Meier 2010<sup>190</sup>). Lediglich die Metaanalysen von Bangalore et al.<sup>185</sup> und Economopoulos 2011<sup>271</sup> ergeben Hinweise darauf, dass das Schlaganfallrisiko von CAS-Patienten auch im Langzeitverlauf erhöht sein könnte.

Bezüglich der Nachbeobachtungszeiträume und der Kontrolle von möglichen Einflussfaktoren sind die den Reviews zugrunde liegenden RCTs allerdings uneinheitlich. Für die ICSS-Studie sind bisher keine Nachbeobachtungsdaten über die ersten 120 Tage hinaus veröffentlicht. Die Daten aus den anderen RCTs sind derzeit ebenfalls noch unvollständig und echte Langzeitergebnisse über 5 Jahre hinaus sind nicht publiziert<sup>140,187</sup>.

**RCTs und sonstige Studien:** Anhand der SPACE-Daten wurde nach 2 Jahren eine signifikant höhere Rate von >70%igen Restenosen in der CAS-Gruppe festgestellt<sup>197</sup>, wobei einschränkend zu bemerken ist, dass die Ultraschall-Kriterien nicht ausreichend standardisiert waren und entsprechende Vorschläge erst später publiziert wurden<sup>355</sup>. Die angeblich erhöhte Restenoserate widerspricht Ergebnissen aus Fallserien und Registerdaten<sup>339,356</sup> und schlägt sich bislang auch nicht in erhöhten klinischen Ereignisraten nieder<sup>357</sup>. Die Ergebnisse der anderen großen Studien und unter standardisierten Bedingungen gewonnene Ergebnisse bleiben diesbezüglich abzuwarten. Zumindest scheinen sich Reinterventionen auf relativ seltene Einzelfälle zu beschränken, deren Rate die Nachbehandlungen nach CEA nicht übersteigt<sup>358</sup>. Klare Prädiktoren für das Auftreten von In-Stent-Restenosen nach CAS sind nicht definiert. Besondere Risiken werden für Patienten mit postoperativen oder radiogenen Stenosen diskutiert<sup>359,360</sup>. Möglicherweise besteht auch ein Einfluss der verwendeten Stents. Materialbrüche scheinen nur in wenigen Einzelfällen für die Entstehung von Restenosen verantwortlich zu sein<sup>361</sup>.

Für die Behandlung von Restenosen nach CEA ist gilt CAS als sicheres Verfahren mit einem im Vergleich zur erneuten CEA deutlich geringeren Risiko einer Hirnnervenschädigung, jedoch möglicherweise erhöhtem Risiko einer erneuten Restenose<sup>359,360</sup>. Bezüglich der Langzeiteffektivität der Stent-Behandlung von Restenosen nach CEA und CAS gibt es derzeit keine Daten aus Studien mit hohem Evidenzniveau.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Die Daten zur Langzeiteffektivität von CAS in der Schlaganfallprophylaxe können derzeit noch nicht als gesichert gelten, da die Nachbeobachtungsphase der RCTs noch nicht abgeschlossen ist. Aus den RCTs liegen ausreichende Daten im mittelfristigen Follow-up in einem Zeitraum von bis zu 4 Jahren vor, die nach der periinterventionellen Phase keine signifikanten Unterschiede der Ereignisraten nach CAS oder CEA mehr zeigen. Die Datenlage bezüglich der In-Stent-Restenoserate ist angesichts des nicht ausreichend standardisierten Doppler-Verfahrens ebenfalls noch als unsicher zu betrachten. Durch weitere Nachbeobachtung der in die RCTs eingeschlossenen Patienten und neue Untersuchungen wird die Frage zu klären sein, ob sich die in einigen Studien festgestellten erhöhten Restenoseraten nach CAS auch auf den klinischen Verlauf auswirken. Bezüglich der Risikofaktoren für die Entstehung von Restenosen liegen keine validen Informationen vor.

## 8.17 Welche Patienten sollten mit welcher Medikation konservativ behandelt werden?

**Autor:** Peter Ringleb (DGN)

### 8.17.1 Empfehlungen

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

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

#### Leitliniensynopse:

*AkdÄ (1999)*<sup>362</sup>: Patienten mit asymptomatischer Stenose <60 % oder symptomatischer Stenose <70% profitieren nicht von einer Operation. Der Nutzen einer Prophylaxe mit TFH ist bei asymptomatischen Stenosen nicht gesichert. In der Sekundärprophylaxe nach TIA oder leichtem Insult senkt ASS das Risiko für TIA und Reinsulte (Morbiditytsenkung) zwischen 20-30%. Eine Dosis von 50-300 mg ASS/Tag bietet das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis. Zur Primärprophylaxe des Schlaganfalles mit Clopidogrel oder Ticlopidin liegen keine Untersuchungen vor. Die Sekundärprophylaxe mit Ticlopidin wurde in zwei großen kontrollierten Studien geprüft. Ticlopidin ist nach den Ergebnissen einer placebokontrollierten Studie nach vollendetem Schlaganfall mit bleibenden neurologischen Ausfällen wirksam. In der Prophylaxe nach TIA und leichtem Schlaganfall konnte eine Überlegenheit von Ticlopidin gegenüber hochdosierter ASS (1300 mg/d) für die ersten 2 Jahre nachgewiesen werden.

*New Zealand (2006)*<sup>132</sup>: Folgende Patienten profitieren nicht von einer Operation: In der Sekundärprophylaxe Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall (Level C); symptomatische Stenose <50% (Level A); asymptomatische Stenose ohne Risikofaktoren wie z.B. Stenoseprogredienz (Level A). Zur medikamentösen Behandlung liegen nur Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe vor: Statintherapie für die meisten Patienten (B); alle Patienten sollten ASS 75-150mg - soweit keine Kontraindikation vorliegt - einnehmen (LA) nach Ausschluss intracraniale Blutung mittels CCT (Level C); Alternativ zu ASS Clopidogrel bei höheren Kosten (Level A); Kombination von ASS und Clopidogrel noch nicht ausreichend getestet. Siehe Tabelle 21.

*DGN/DSG (2003/2005/2008)*<sup>122</sup>: Als unwirksame Therapien werden bezeichnet, CEA oder CAS bei <50% Stenosen, CEA bei Patienten mit schweren, zur Behinderung führenden Schlaganfällen, unkontrollierter Hypertonie oder kurzer Lebenserwartung. Der Nutzen einer OP ist oberhalb einer Komplikationsrate von >6% nicht mehr vorhanden. Keine spezifischen Empfehlungen für Patienten mit Carotisstenose, die nicht invasiv behandelt werden. Allgemeine Empfehlungen zur Risikofaktorenmodifikation. In der Sekundärprävention TFH, Statine. Siehe Tabelle 19.

*AHA (2006, 2008, 2009, 2011)*<sup>40,138</sup>: Bei einem Stenosegrad <50% wird keine Interventions-Indikation gesehen (Tabelle 11).

*Society for Vascular Surgery 2011*<sup>42</sup>: Bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit einer <50%igen Carotisstenose wird eine optimale medikamentöse Therapie empfohlen. Eine CEA oder CAS ist in dieser Situation nicht indiziert (Grade 1, LoE B, Tabelle 14).

Weitere Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Begleittherapie asymptomatischer Stenosen sind in Kapitel 8.2.3, die zur Begleittherapie für Patienten mit symptomatischer Carotisstenose sind in Kapitel 8.2.7 wiedergegeben.

**Systematische Reviews:** entfällt

**RCTs und sonstige Studien:** entfällt

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** In die Studien zur CEA asymptomatischer Carotisstenosen wurden nur Patienten mit einer wenigstens 60%igen Stenose aufgenommen<sup>363</sup>. Formal kann daher zur Effektivität der Operation noch geringgradiger asymptomatischer Carotisstenosen keine Aussage getroffen werden. Ein signifikanter Vorteil der CEA bei asymptomatischen Stenosen ergibt sich erst nach mehreren (ca. 5) Jahren, für Frauen sogar nach noch längerer Zeitspanne<sup>150</sup>. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einer kürzeren Lebenserwartung von der primärpräventiven CEA profitieren. Dies wird auch durch die Ergebnisse der SAPPHIRE Studie gestützt. In diese Studie wurden Patienten mit einem erhöhten Op- und Narkoserisiko eingeschlossen, die entweder eine symptomatische Stenose  $\geq 50\%$ <sup>NASCET</sup> oder eine asymptomatische Stenose  $\geq 80\%$ <sup>NASCET</sup> aufwiesen<sup>160</sup>. Insgesamt 71% der 334 randomisierten Patienten waren neurologisch asymptomatisch. Der primäre Endpunkt – Häufigkeit eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt) innerhalb eines Monats oder Tod oder ipsilateraler Schlaganfall innerhalb eines Jahres - trat bei 12,2% der CAS und 20,1% der CEA-Patienten auf ( $p=0,05$ ). Das periprozedurale Risiko für Schlaganfall oder Tod unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht (4,8% vs. 5,4%). Berücksichtigt man den natürlichen Verlauf von Patienten mit asymptomatischer hochgradiger Stenose ( $>80\%$ ) mit einer jährlichen Schlaganfallrate von 2-4% und einer jährlichen Mortalität von etwa 5% (zumeist durch nicht Schlaganfallereignisse) so wird deutlich, dass nach den SAPPHIRE-Resultaten für Patienten mit asymptomatischer Stenose beide Therapieoptionen als gefährlich interpretiert werden können.

In die operativen Studien (ECST, NASCET) zu symptomatischen Carotisstenosen wurden auch Patienten mit nur geringgradigen Stenosen aufgenommen. Aus der gemeinsamen Auswertung geht deutlich hervor, dass Männer mit Stenosen  $<50\%$ <sup>NASCET</sup> und Frauen  $<70\%$ <sup>NASCET</sup> von der CEA im Vergleich zur konservativen Therapie nicht profitieren<sup>101</sup>. Des Weiteren wurden nur selektierte Patienten ohne schwerwiegende Behinderung oder internistische Begleiterkrankung in die randomisierten Studien aufgenommen. Ob auch Patienten mit behinderndem Schlaganfall profitieren ist formal nicht untersucht. In der CASIS-Studie wurden 160 Patienten mit einem Wert von wenigstens 2 auf der Rankin Skala innerhalb von 6 Wochen nach Schlaganfallereignis an einer symptomatischen Carotisstenose operiert. Das periprozedurale Risiko für Schlaganfall und Tod betrug 6,7%<sup>175</sup>. Allerdings hat diese Studie keine Kontrollgruppe und Langzeitdaten wurden ebenfalls nicht erhoben. Aus anatomischen Gründen ist jedenfalls deutlich, dass Patienten mit einem Infarkt im gesamten von der erkrankten A. carotis versorgten Hirnareal von einer prophylaktischen Intervention nicht profitieren können.

Zur primärpräventiven konservativen Behandlung von Patienten mit arteriosklerotischer Carotisstenose liegen keine randomisierten Studien vor (siehe auch Kap. 8.2.3). Diese Patienten sind jedoch vaskuläre Risikopatienten, die entsprechend behandelt werden sollten. Eine consequente Risikofaktorenmodifikation ist anzustreben. Hierzu gehören neben Lebensstilmodifikationen wie Verzicht auf Nikotin, Normalisierung des Körpergewichtes und ausreichend körperliche Aktivität zumeist auch medikamentöse Maßnahmen bspw. zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, von Lipidstoffwechselstörungen und des Diabetes mellitus. Der Nutzen einer Prophylaxe mit TFH ist bei asymptomatischen Stenosen nicht gesichert, bei Männern wird das Herz- aber nicht das Schlaganfallrisiko reduziert. Eine orale Antikoagulation von Patienten mit arteriosklerotischer Carotisstenose bringt einer Subgruppenanalyse der WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) keinen Vorteil gegenüber einer ASS-Therapie, diese Subgruppe umfasste allerdings nur 259 Patienten<sup>364</sup>.

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

**Methodenkritik/offene Fragen:** Die medikamentöse Primärprävention von Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose oder solchen mit symptomatischer Carotisstenose und geringem Rezidivrisiko ist nicht

hinreichend untersucht. Es ist daher notwendig, in laufenden Studien zu asymptomatischen Stenosen einen konservativen Arm mit konsequenter konservativer Risikofaktorenmodifikation zu integrieren.

## 8.18 Ist eine ambulante Therapie der Carotisstenose mittels CEA oder CAS möglich und sinnvoll?

**Autor:** Martin Storck (DGG)

### 8.18.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Die Therapie einer extracraniellen Carotisstenose (operativ oder endovaskulär) sollte wegen der Möglichkeit einer erst nach 24h auftretenden neurologischen Symptomatik oder Nachblutung nicht unter ambulanten Bedingungen erfolgen	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** In den internationalen LL und in Reviews wird zu dieser Frage nicht Stellung genommen. Ein RCT zu diesem Thema existiert nicht, ebensowenig Kohortenstudien. Es existieren lediglich regionale Registerdatensätze.

**RCTs und sonstige Studien:** entfällt.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** In der Versorgungsroutine wird eine CEA immer stationär durchgeführt, ohne dass dies evidenzbelegt ist. Da die CEA vorzugsweise unter TFH durchgeführt wird, besteht eine Überwachungsnotwendigkeit bzgl. potentiell lebensbedrohlicher Nachblutungen, obwohl diese nicht häufiger auftreten als ohne TFH<sup>365</sup>. Im Falle von beschichteten Koronarstents muss gelegentlich auch unter einer dualen Plättchenhemmung operiert werden, falls CAS technisch nicht durchführbar ist.

Die Stentangioplastie dagegen soll in der Routineversorgung prinzipiell unter doppelter TFH mit Aspirin und Clopidogrel erfolgen (siehe auch Tabelle 10)<sup>140</sup>. Eine perioperative/periinterventionelle Untersuchung innerhalb von 24 Stunden wird empfohlen. Genaue Zahlen über die Häufigkeit ambulant durchgeführter Eingriffe existieren in Deutschland nicht, da keine gesetzliche Qualitätssicherung unter ambulanten Bedingungen besteht. Da eine neurologische Komplikation oder ein Aneurysma spurium an der Punktionsstelle auch noch nach 24 Stunden nach Carotisrekonstruktion auftreten kann, ist eine ambulante Therapie einer stationären Therapie nicht überlegen, auch wenn am Folgetag eine ambulante Kontrolle durchgeführt wird.

**Methodenkritik:** Grundsätzlich ist ein RCT zu diesem Thema ethisch nicht vertretbar. Die perioperative Komplikationsraten einer ambulant durchgeführten CAS werden derzeit nicht flächendeckend erfasst und sind daher unbekannt. Eine gesetzliche Regulierung existiert in Deutschland nicht, somit liegt die Verantwortung allein beim behandelnden Arzt.

## 8.19 Welche Anforderungen an Weiterbildung und Strukturqualität ist an Einrichtungen zu stellen, in denen Angiografien oder operative/endovaskuläre Revaskularisationen der A. carotis durchgeführt werden?

**Autoren:** Martin Storck (DGG), Joachim Berkefeld (DGNR), Arnd Dörfler (DGNR)

### 8.19.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	<p><b>Empfehlungen zur CEA:</b></p> <p>Aufgrund des Konsensus der Expertengruppe werden daher folgende Empfehlungen zur Carotischirurgie formuliert, welche nicht auf Studien beruhen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Operation durch oder unter Aufsicht eines Arztes für Gefäßchirurgie mit ausreichender Erfahrung (mind. 25 selbständig durchgeführte Operationen)</li> <li>2. Möglichkeit zur intraoperativen Angiografie (auch intrazerebral) bei Bedarf</li> <li>3. 24-h Verfügbarkeit eines in der Gefäßchirurgie erfahrenen Chirurgen</li> <li>4. 24-h Verfügbarkeit von Computertomographie und Duplexsonographie</li> <li>5. 24-h-Verfügbarkeit eines in der Behandlung der zerebralen Ischämie erfahrenen neurologischen/gefäßmedizinischen Dienstes</li> <li>6. 24-h-Verfügbarkeit eines endovaskulären Interventionsdienstes</li> <li>7. Überwachungsmöglichkeit (Intermediate Care; Intensivstation, Stroke Unit) für Risikopatienten</li> <li>8. Mindestens ein Chirurg mit mindestens 10 CEA-Prozeduren pro Jahr</li> </ol> <p>Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, kann es im Falle von Komplikationen zu Verzögerungen von Diagnostik und Therapie kommen, welche die Qualität der Einrichtung limitieren.</p>	GCP	-
B	<p><b>Empfehlungen zur CAS:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intervention durch einen klinisch und technisch qualifizierten Arzt, der zuvor mindestens 100 selektive diagnostische Katheterangiografien der hirnversorgenden Gefäße und mindestens 25 selbständig durchgeführte supraaortalen Interventionen durchgeführt hat.</li> <li>2. Intervention durch oder unter Aufsicht eines endovaskulär tätigen Arztes mit ausreichender Erfahrung (mind. 25 selbständig durchgeführte supraaortalen Interventionen)</li> <li>3. 24-h-Verfügbarkeit eines neuro interventionellen Dienstes zur Durchführung einer selektiven intrakraniellen Angiografie (selektive Mikrokatheternavigation) und ggfs. endovaskulären Therapie (lokale Thrombolyse, mechanische Rekanalisation)</li> <li>4. 24-h-Verfügbarkeit von Computertomographie oder MRT</li> <li>5. 24-h-Verfügbarkeit eines in der Behandlung der zerebralen Ischämie erfahrenen neurologischen/gefäßmedizinischen Dienstes</li> <li>6. Überwachungsmöglichkeit (Intermediate Care, Intensivstation, Stroke Unit) für Risikopatienten</li> <li>7. Mindestens ein endovaskulär tätiger Arzt mit mindestens 10 CAS-Prozeduren pro Jahr</li> </ol> <p>Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, kann es im Falle von Komplikationen zu Verzögerungen von Diagnostik und Therapie kommen, welche die Qualität der Einrichtung limitieren.</p>	GCP	-

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

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

### Anforderungen an Weiterbildung und Strukturqualität zur CEA

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Die wissenschaftlichen LL äußern sich nicht zur Strukturqualität einer Einrichtung bzw. eines Krankenhauses, in welchem operative Carotis-Eingriffe durchgeführt werden. In der aktuellen amerikanischen LL wird „davon ausgegangen“, dass der Operateur >20 Eingriffe (CEA oder CAS) selbständig durchgeführt hat<sup>40,140</sup>. Siehe Tabelle 10 und Tabelle 11.

**RCTs und sonstige Studien:** In den publizierten Studien zum Vergleich CEA vs. CAS wird meistens in der Diskussion auf die Strukturqualität der Einrichtungen bzw. auf die Erfahrungen der Interventionalisten abgehoben, ohne dass das Ergebnis der Chirurgie thematisiert wird. In der CREST-Studie wurde das bisher beste Ergebnis für die Chirurgie (3% für den klassischen Endpunkt: Schlaganfall und Tod) im Vergleich zu anderen Studien erreicht (ÄZQ-Report). So lag beispielsweise bei SPACE diese Rate doppelt so hoch, bei CAVATAS-I sogar gleich dreimal so hoch. Die Ursachen hierfür waren teilweise einzelne Zentrumsfaktoren ohne dass ein Volumeneffekt statistisch erkennbar war. Gleiches galt allerdings in der EVA-3S Studie auch für CAS. Zu der Frage einer Nachbeobachtung auf einer IMC/IST Station sowie andere in der Empfehlung formulierten Struktureigenschaften existieren keine RCTs.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** In Deutschland entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss als Untergesetzgebungs-Organ über die Voraussetzung zur Abrechenbarkeit erbrachter Leistungen. Carotisoperationen können in Deutschland haftungsrechtlich derzeit von einem FA für Chirurgie, Gefäßchirurgie, Herzchirurgie oder Neurochirurgie durchgeführt werden. Im Rahmen der externen gesetzlichen Qualitätssicherung gibt es Hinweise auf negative Volumeneffekte von Krankenhäusern mit weniger als 20 Fällen, die jedoch noch nicht systematisch ausgewertet wurden. Eine derartige Analyse ist geplant (AQUA- pers. Mitteilung). In anderen Ländern konnte ein Volumeneffekt nachgewiesen werden<sup>366</sup> (siehe Kap. 8.20). Die wissenschaftliche Klärung der Mindestmenge auf das klinische Ergebnis („outcome“) der Patienten ist sehr schwierig, da ein Volumeneffekt teilweise von anderen Faktoren überlagert wird, beispielsweise von der Zahl der Operateure, der speziellen Indikation sowie der Risikoadjustierung. Die Facharztspezialisierung „Gefäßchirurgie“ dagegen konnte im Vergleich zu anderen chirurgischen Fächern welche Carotischirurgie durchführen als positiver Faktor für ein besseres klinisches Outcome belegt werden<sup>367</sup>.

### Anforderungen an Weiterbildung und Strukturqualität zu CAS (Schlüsselfragen 3.30; 3.32)

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Die aktuellen LL äußern sich kaum zur Strukturqualität von CAS-Zentren. In einigen LL wird erwähnt, dass CAS-Eingriffe bevorzugt in erfahrenen „High-Volume-Zentren“ durchgeführt werden sollen (Tabelle 17)<sup>19</sup>. Dies betrifft auch die aktuellen LL der ESC und der SVS 2011 (Tabelle 13 und Tabelle 14). In der aktuellen amerikanischen LL wird „davon ausgegangen“, dass der Operateur >20 Eingriffe (CEA oder CAS) selbständig durchgeführt hat<sup>40,140</sup> (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11). Es liegen aktuell Kompetenz-Statements verschiedener Fachgesellschaften und Organisationen vor.

2009: In einem Positionspapier der American Academy of Neurology, American Association of Neurological Surgeons, American Society of Interventional and Therapeutic Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, AANS/CNS Cerebrovascular Section und der Society of Interventional Radiology (sog. „Neurovascular Coalition“, alle USA) wird die Weiterbildung in neuro-interventionellen Verfahren (inkl. CAS) an eine Reihe von Voraussetzungen geknüpft. Hierzu gehören neben einem formalen kognitiven Training von mindestens 6 Monaten Weiterbildung auch eine Mindestanzahl von 100 supervidierten diagnostischen selektiven supraaortalen Angiografien<sup>106</sup>. Diese Forderung basiert auf Studien, in denen eine niedrige Komplikationsrate (<1%) der diagnostischen Katheterangiografie der supraaortalen Gefäße eindeutig mit dem Erfahrungsstand der Untersucher korrelierte. So konnte z.B. in einer Analyse von 5000 Angiografien gezeigt werden, dass erfahrene und gut ausgebildete Untersucher eine signifikante geringere neurologische Komplikationsrate (0,5%) im Vergleich zu Ausbildungsärzten unter Supervision hatten<sup>368,369</sup>. Aufgrund der schnelleren und sicheren Sondierung der supraaortalen Gefäßabgänge am Aortenbogen konnte hierbei nicht nur die Komplikationsrate sondern auch die Durchleuchtungszeiten signifikant gesenkt werden<sup>370</sup>.

2007/2005: In einem „Clinical Expert Consensus Document on Carotid Stenting“ aus dem Jahr 2007 der American College of Cardiology Foundation (ACCF), der American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology (ASITN), der Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), der Society for

Vascular Medicine and Biology (SVMB) und der Society of Interventional Radiology (SIR) werden kognitive, technische und klinische Kompetenzen gefordert<sup>371</sup>. Basierend auf multidisziplinären Empfehlungen aus den Jahren 2003<sup>372</sup> und 2005<sup>106</sup> werden auch hier 100 supraaortische diagnostische Angiografien als notwendig erachtet, um sicher angiografieren zu können und CAS zu erlernen<sup>373</sup>. Sehr ausführlich wird zur Qualifikation des medizinischen Personals und der strukturellen Ausstattung Stellung genommen. Bezüglich der Anzahl von CAS-Prozeduren wird auf eine Publikation<sup>373</sup> der Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), der Society for Vascular Medicine and Biology (SVMB) und der Society for Vascular Surgery (SVS) hingewiesen, in welcher u.a. 30 zerebral Angiografien (davon >15 als Erstuntersucher) und 25 CAS-Prozeduren (davon  $\geq 13$  als Erstuntersucher) gefordert werden. Es wird auch auf den potentiellen Stellenwert von Simulator-Training hingewiesen.

2004: In einem weiteren „Competence-Statement on Vascular Medicine and Catheter-Based Peripheral Vascular Interventions“ des American College of Cardiology (ACC), des American College of Physicians (ACP), der Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), der Society for Vascular Medicine and Biology (SVMB) und der Society for Vascular Surgery (SVS) werden neben kognitiven Kompetenzen und einer großen Anzahl von Ultraschall-Untersuchungen, 100 Angiografien in allen Gefäßterritorien (davon 50 als Erstuntersucher), 50 periphere Interventionen (PTA, Stent, davon 25 als Erstuntersucher) und 10 kathetergestützte Thrombolyse/Thrombektomien gefordert. Die Eingriffe sollen gleichmäßig über alle Gefäßterritorien verteilt werden<sup>374</sup>.

2011: Die „Intersocietal Commission for the Accreditation of Carotid Stenting Facilities (ICACSF<sup>375</sup>)“ wird unterstützt durch folgende Fachgesellschaften und Organisationen: American Academy of Neurology (AAN), American Association of Neurologic Surgeons and Congress of Neurologic Surgeons, American Society of Neuroradiology (ASNR), American Association of Physicists in Medicine (AAPM), Neurocritical Care Society, Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery, Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN), Society for Vascular Medicine and Biology (SVMB), Society for Vascular Surgery (SVS). In den aktuellen ICACSF Standards for the accreditation of carotid stenting facilities werden neben personellen (Ärzte, Schwestern, Techniker etc) und strukturellen (Räume, technische Ausstattung inkl. Monitoring) Anforderungen auch die Kompetenz zur zerebralen Angiografie (s.o.) und eine Mindestanzahl von 25 CAS-Prozeduren/Institution oder mindestens 15 CAS-Prozeduren/Untersucher jeweils innerhalb der letzten 3 Jahre gefordert.

**RCTs und sonstige Studien:** Aus den Daten und Interpretationen der CREST-Studie und der Kritik an einigen europäischen Studien lässt sich die Notwendigkeit einer noch stärkeren Standardisierung der CAS-Prozeduren und der Anforderungen an die CAS-Anwender ableiten. So betonten die CREST-Autoren die sorgfältige Vorbereitungsphase und ein konsequentes Monitoring der Zentren bis die Qualitätsstandards der CEA mindestens erreicht waren. Eine Subgruppenanalyse aus der SPACE-1-Studie zeigte, dass Zentren, die viele Patienten eingeschlossen hatten, im Durchschnitt weniger Komplikationen hatten als Kliniken mit wenigen eingeschlossenen Patienten<sup>376</sup>. Andere RCTs zeigten angeblich keinen solchen Center-Bias<sup>193,196</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Mangelnde Erfahrung der interventionellen Behandler ist immer wieder als Ursache für das schlechte Abschneiden von CAS in randomisierten Studien diskutiert worden. Umgekehrt gibt es außerhalb der Vorgaben zur Teilnahme an RCTs keine klaren Empfehlungen zur Fallzahl und zur Qualifikation von CAS-Zentren. Analog zur Entwicklung in der Carotischirurgie, die diese Diskussionen bereits in den 80 er und 90 er Jahren erlebte, und nach der Diskussion des ÄZQ-Evidenzberichts erscheinen folgende Empfehlungen vernünftig:

1. CAS-Zentren sollten eine Fallzahl von mindestens 10 Eingriffen pro Jahr und Krankenhaus aufweisen.
2. Eine extern kontrollierte Qualitätssicherung ist für alle CAS-Zentren verpflichtend.
3. CAS-Zentren sorgen für eine adäquate Ausbildung und Erfahrung der interventionellen Behandler und für die Einhaltung der für die jeweilige Einrichtung definierten technischen und klinischen Standards.

In der Leitlinienkommission wurde das Dilemma zwischen einer nach der gegenwärtigen Studienlage recht restriktiven Indikationsstellung für CAS und den Anforderungen standardisiert arbeitender „High-Volume-Zentren“ diskutiert. Die Beschränkung auf wenige Zentren oder auf Studien wird gefordert, wird aber der Versorgungsrealität nicht gerecht. Als Beginn einer besseren CAS-Strukturqualität wurden Mindestanforder-

ungen und eine verpflichtende Qualitätssicherung vereinbart und in den o. g. Empfehlungen abgebildet. Seit 2012 wurde die externe gesetzliche Qualitätssicherung nach §137 SGB V auf die Carotisstenangioplastie (CAS) ausgedehnt<sup>377</sup>.

## 8.20 Gibt es einen Zusammenhang zwischen Qualifikation, Volume (individuell, Klinik) und Outcome für die operative oder endovaskuläre Therapie

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

### 8.20.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	CEA: Die Fallzahl/Krankenhaus und die Fallzahl/Chirurgen beeinflussen die perioperative Komplikationsrate mit einer niedrigeren perioperativen Letalität in Krankenhäusern mit hoher Fallzahl und einer niedrigeren Schlaganfallrate bei Chirurgen mit hoher Fallzahl. Die CEA sollte daher nur in Krankenhäusern mit ausgewiesener Expertise und dokumentierter niedriger Letalität und Schlaganfallrate durchgeführt werden. Valide Schwellenwerte können für deutsche Verhältnisse nicht angegeben werden.	↑	2
B	Das postoperative Outcome ist besser, wenn die CEA durch spezialisierte Gefäßchirurgen durchgeführt wird.	↑↑	2
C	Die Fallzahl/Krankenhaus und die Fallzahl/Interventionalist beeinflussen die periinterventionelle Komplikationsrate mit einer niedrigeren periinterventionellen Letalität in Krankenhäusern mit hoher Fallzahl und einer niedrigeren Schlaganfallrate bei Interventionalisten mit hoher Fallzahl. Die CAS sollte daher nur in Krankenhäusern mit ausgewiesener Expertise und dokumentierter niedriger Letalität und Schlaganfallrate durchgeführt werden.	↑	2

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

### 8.20.2 Literatur (Leitlinien, Reviews, Studien), Bewertung der Evidenz und offene Fragen zur CEA

**Leitliniensynopse:** In den Referenzleitlinien zur Primärprävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge der zerebralen Ischämie werden keine Angaben zur Qualifikation des Chirurgen und zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Fallzahl/Krankenhaus und/oder individuellem Chirurgen und dem perioperativen Ergebnis gemacht.

**Systematische Reviews:** Während in zwei Reviews aus dem Jahr 2000 und 2002 kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Fallzahl/Krankenhaus und postoperativem Ergebnis belegt werden konnte<sup>378,379</sup> fand sich in einem aktuellen SR aus dem Jahr 2007 (25 Publikationen und >900.000 CEAs) für Krankenhäuser mit hoher Fallzahl eine signifikant niedrigere kombinierte Schlaganfall- und Letalitätsrate (OR 0,78; 95%CI 0,64-0,92). Der gewichtete Schwellenwert für eine hohe vs. einer niedrigen jährlichen Fallzahl betrug  $n=79$  (21-164)<sup>380</sup>. In einem weiteren Review konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass in Krankenhäusern mit höherer Fallzahl die risiko-adjustierte Letalität der CEA um 0,4-0,9% niedriger ist als in Krankenhäusern mit geringer Fallzahl<sup>381</sup>.

Reviews, die den Einfluss der Fallzahl pro Krankenhaus und der Fallzahl pro Chirurg untersucht haben, kommen zu dem Ergebnis, dass die individuelle Fallzahl einen stärkeren Einfluss auf die perioperative Komplikationsrate bei der CEA hat. Der Schwellenwert variiert in den einzelnen Untersuchungen jedoch erheblich zwischen einer Anzahl von 10-50 CEAs/Jahr<sup>381</sup>. Aus Deutschland liegt lediglich eine Arbeit zum Einfluss der Fallzahl/Krankenhaus vor, in der  $n=12.041$  CEAs aus 162 deutschen Krankenhäusern untersucht wurden (freiwilliges Qualitätssicherungsprojekt der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie 2002). In der multivariaten Analyse fand sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Fallzahl/Krankenhaus und perioperativer Schlaganfallrate/Letalität ( $p=0,065$ )<sup>382</sup>.

Die Frage der Spezialisierung wurde ebenfalls in dem Review von Killeen aufgegriffen<sup>381</sup>. Hierbei fand sich in 7 von 8 Studien ein signifikanter positiver Zusammenhang zugunsten besserer Ergebnisse der CEA, wenn diese

von Gefäßchirurgen durchgeführt wurde. Dieser Effekt betraf besonders die Rate perioperativer Schlaganfälle. Chirurgen mit hoher Fallzahl hatten jedoch unabhängig von der jeweiligen Facharztspezialisierung niedrigere Komplikationsraten. In einer weiteren Studie (n>9.000 CEAs), zeigte sich in der multivariaten Analyse eine signifikant niedrigere Komplikationsrate bei Gefäßchirurgen im Vergleich zu Neuro-, Herz- und Allgemeinchirurgen (OR 0,38, p<0,002)<sup>366</sup>. In einer weiteren Studie an >35.000 Medicare-Patienten war eine niedrige Mortalität eher mit der jeweiligen Fallzahl als mit der fachlichen Spezialisierung assoziiert<sup>367</sup>. In einer weiteren Studie an >12.000 CEAs war die Spezialisierung zum Gefäßchirurgen mit einer signifikant geringeren Rate kardialer Komplikationen verbunden<sup>383</sup>.

**Randomisierte Studien:** liegen nicht vor

**Sonstige Originalarbeiten:** keine (s. Reviews)

**Zusammenfassung und offene Fragen:** Zusammenfassend besteht kein negativer Zusammenhang zwischen Fallzahl/Krankenhaus, Fallzahl/Chirurg sowie der chirurgischen Spezialisierung und der perioperativen Schlaganfallrate/Letalität. Die Fallzahl pro Krankenhaus und die Fallzahl pro Chirurgen beeinflussen die perioperative Komplikationsrate mit einer niedrigeren perioperativen Letalität in Krankenhäusern mit hoher Fallzahl und einer niedrigeren Schlaganfallrate bei Chirurgen mit hoher Fallzahl. Die CEA sollte daher nur in Krankenhäusern mit ausgewiesener Expertise und dokumentierter niedriger Letalität und Schlaganfallrate durchgeführt werden. Valide Schwellenwerte können für Deutschland nicht angegeben werden. Die Literatur zeigt, dass das postoperative Outcome besser ist, wenn die CEA durch spezialisierte Gefäßchirurgen durchgeführt wird.

Die Mehrzahl der bisherigen Publikationen stammt aus den USA und basiert auf retrospektiv ermittelten administrativen Daten. Nur in einem Teil der Studien ist eine Risikoadjustierung erfolgt. Die Angemessenheit der Behandlung (korrekte Indikation) ist in diesem Zusammenhang kaum untersucht. Repräsentative Analysen aus Deutschland liegen derzeit nicht vor, eine Erfassung der Fallzahl/Chirurgen ist bisher aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich gewesen. In Deutschland wurden im Jahr 2008 in 538 Krankenhäusern n=26.961 operative Carotis-Rekonstruktionen durchgeführt. In 185 Kliniken/Abteilungen (34%) wurden dabei <20 CEAs/Jahr durchgeführt. Das Sozialgesetzbuch V (§ 137) erteilt dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) den gesetzlichen Auftrag, einen Katalog planbarer Leistungen zu beschließen, bei denen die Qualität des Behandlungsergebnisses in besonderem Maße von der Menge der erbrachten Leistung abhängig ist. Obgleich für die CEA derzeit keine Mindestmengenregelung geplant ist, sollte analog zur Qualitätssicherungsvereinbarung „Bauchaortenaneurysma“ die Einführung struktureller Vorgaben für die CEA überprüft werden (Krankenhausstruktur, Intensivbetten, Fachabteilung etc.)

In weitergehenden Untersuchungen sind Untersuchungen zu folgenden Fragestellungen notwendig:

1. Welchen Einfluss hat die Facharztspezialisierung in Kombination mit der jährlichen Fallzahl, der Anzahl Facharzt-Jahre und der Gesamtzahl durchgeführter CEAs („overall experience“) auf das perioperative Ergebnis der CEA?
2. Welche Auswirkungen hätte eine Regionalisierung/Zentralisierung der CEA in Deutschland auf das perioperative Ergebnis, sowie Warte- und Transportzeiten?
3. Welche Auswirkungen hätte eine Regionalisierung/Zentralisierung der CEA in Deutschland auf die ökonomischen Verhältnisse in Krankenhäusern, in denen bisher CEAs durchgeführt worden sind?

### 8.20.3 Literatur (Leitlinien, Reviews, Studien), Bewertung der Evidenz und offene Fragen zu CAS

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** In den Reviews von Meier<sup>190</sup> (2010) und Bangalore<sup>185</sup> (2011) wird der Einfluss von Asymmetrien im Erfahrungsstand zwischen interventionellen und chirurgischen Behandlern als kritischer Punkt diskutiert.

**RCTs und sonstige Studien:** Von den RCTs zeigt nur eine Analyse aus der SPACE 1-Studie einen signifikanten Anstieg der CAS-Komplikationsrate bei Zentren mit niedriger Patientenrekrutierung. Insbesondere Kliniken mit

weniger als 10 eingeschlossenen Patienten hatten hohe Komplikationsraten<sup>376</sup>. Die Subgruppenanalyse hatte nur exploratorischen Charakter. Die Autoren von EVA-3S und ICSS konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Erfahrungsstand der Behandler und den CAS-Komplikationsraten in diesen Studien feststellen<sup>194,196</sup>.

Daten aus mehreren großen CAS Registern zeigen ebenfalls eine inverse Korrelation zwischen der Erfahrung der interventionellen Behandler und der Komplikationsrate<sup>384</sup>. In einer Metaanalyse von aus Fallserien stammenden Daten fanden Smout et al. ein Absinken der CAS-Komplikationsrate auf Werte <5 % erst nach einer 2-jährigen Lernphase<sup>385</sup>. Dort werden auch Analysen aus dem pro-CAS-Register zitiert, nach denen die für eine niedrige Komplikationsrate notwendigen Fallzahlen mit über 50 CAS-Prozeduren wesentlich höher liegt als die Eingangskriterien der RCTs<sup>224</sup>. In der CREST-Vorbereitungsphase<sup>386</sup> wurden 10–30 CAS-Prozeduren für Gefäßchirurgen mit endovaskulären Vorerfahrungen für ausreichend erachtet. Es zeigte sich jedoch in der Vorbereitungsphase, dass Interventionalisten mit relativ geringer CAS-Erfahrung im Vergleich zu kardiologischen Zentren, die die meisten Fälle beigesteuert hatten, ein höheres Komplikationsrisiko hatten. Trotz relativ geringer Fallzahlen schnitten hier allerdings die Neuroradiologen am besten ab<sup>387</sup>.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Analyse der Capture-2-Daten (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events bei 3.388 <80-jährigen Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose) bzgl. dem Einfluss von Untersucher- und zentrums-assoziierten Variablen auf das Outcome nach CAS. Hierbei zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen der prozeduralen Komplikationsrate und der Fallzahl des Krankenhauses, aber auch des individuellen Interventionalisten. Eine Regressionsanalyse der Daten zeigt dabei als Mindestanzahl von 72 Patienten für das Erreichen einer prozeduralen Komplikationsrate von <3%<sup>384</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Zur Frage, welche Vorerfahrungen für eine sichere Durchführung von CAS-Prozeduren notwendig sind, gibt es keine Studiendaten mit hohem Evidenzniveau. Nach Subgruppenanalysen der SPACE-1-Studien, Register-Daten und kontrollierten Daten aus der CREST-Vorbereitungsphase ist es dennoch wahrscheinlich, dass interventionelle Vorerfahrungen gemeinsam mit einer hohen Fallzahl mit einer niedrigen Komplikationsrate assoziiert sind. In den beiden RCTs –EVA-3S und ICSS, die diesen Zusammenhang nicht zeigen, waren eine Vielzahl von Materialien und Techniken zugelassen, so dass hier Lernkurveneffekte durch mangelhafte Standardisierung der CAS-Prozedur in Zentren mit hoher Fallzahl nicht auszuschließen sind.

Aufgrund zahlreicher weiterer Einflussfaktoren wie Patientenselektion, Standardisierung der Prozedur, interventionelles Geschick und Technik lässt sich kein gesicherter Schwellenwert für eine Mindestfallzahl angeben. Sog. High-volume-Zentren erfordern entweder eine der Versorgungsrealität widersprechende Zentralisierung oder eine in Deutschland eher zu beobachtende Ausweitung der CAS-Indikation auf unselektierte Patienten mit asymptomatischen Stenosen, die von der gegenwärtigen Studienlage nicht gedeckt wird. Dementsprechend wurde die Schwelle mit einer empfohlenen Mindestmenge von 10 CAS-Fällen pro Jahr und Zentrum relativ niedrig gewählt.

## 9 Nachsorge, Rezidivtherapie und Lebensqualität

**Autoren:** Holger Lawall (DGA), Michael Goertler (DSG), Peter Ringleb (DGN), Dirk Sander (DGN), H.-H.Eckstein (DGG), A.Kühnl (DGG), J.Berkefeld (DGNR), R.Diel (Gesundheitsamt Hamburg-Harburg), Arnd Dörfler (DGNR), Ina Kopp (AWMF-IMWi), Ralf Langhoff (DGA), Martin Storck (DGG)

### Präambel zur Rehabilitation

Patienten mit symptomatischer Carotisstenose und funktionellen Defiziten sollten unabhängig von der Art der Carotis-Revaskularisation einer Rehabilitationsmaßnahme zugeführt werden. Die Art der Behandlung und der Zeitpunkt sollte frühzeitig durch ein funktionelles Assessment festgelegt werden. Bei geriatrischen Patienten sollten die Voraussetzungen für eine indikationsübergreifende geriatrisch-rehabilitative Maßnahme geprüft werden.

Ein geriatrischer Patient zeichnet sich durch eine geriatritypische Multimorbidität mit eingeschränktem Kompensationsvermögen aus. Diese Multimorbidität geht weit über das organspezifische Defizit hinaus und bedingt ein erhöhtes Komplikationsrisiko und eine verzögerte Rekonvaleszenz nach Eingriffen. Sie umfasst fakultativ eine Einschränkung der Mobilität, Sturzneigung, affektive und kognitive Defizite (Depression, Demenz), Fehl- und Mangelernährung, Inkontinenz, Störungen des Sensoriums, Gebrechlichkeit sowie Medikationsprobleme. Die geriatrische Multimorbidität hat im Sinne des biologischen Alters Vorrang vor dem chronologischen Alter<sup>388</sup>. Dabei zeigen die Ergebnisse einer retrospektiven konsekutiven Fall-Kontroll-Studie, dass bei elektiven Carotisoperationen bei symptomatischen Patienten über 80 Jahre zufriedenstellende periprozedurale Komplikationsraten von 2,4 % und eine 30-Tage Mortalitätsrate von 2,4 % erreicht werden konnte<sup>389</sup>.

Diese Patientengruppe sollte durch ein geriatrisches Basis-Assessment identifiziert und bei Bedarf einer geriatrischen (früh-) rehabilitativen Behandlung zugeführt werden<sup>390</sup>. Neben der umfassenden geriatrischen Rehabilitation besteht bei umschriebenen Problemen oder Fragestellungen auch die Möglichkeit einer ambulanten Heilmittelverordnung (Ergo-/Physiotherapie).

Definierendes Kriterium der geriatrischen Rehabilitation ist der indikationsübergreifende Charakter, der der geriatritypischen Multimorbidität Rechnung trägt.

### 9.1 Welche Patienten profitieren nach einer Carotis-Revaskularisation von einer Rehabilitationsmaßnahme bzw. Anschlussheilbehandlung (AHB)?

#### 9.1.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Für unkomplizierte Gefäßeingriffe (u.a. Carotis-OP ohne Komplikationen) ist nur die 1. Phase der Rehabilitation nach WHO-Einteilung, d.h. die Frühmobilisation in der Akutklinik indiziert	GCP	-
B	Die Indikation zur medizinischen Rehabilitation sollte in Abhängigkeit von funktionellen Einbußen gestellt und entsprechend durchgeführt werden.	GCP	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** liegen zu dieser Fragestellung nicht vor

**RCTs und sonstige Studien:** liegen zu dieser Fragestellung nicht vor

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Es liegen zu dieser Fragestellung keine SR oder RCTs vor. Aus den allgemeinen Empfehlungen zur Rehabilitation von Patienten mit Gefäßerkrankungen ist zu folgern, dass eine unkompliziert verlaufene Operation oder endovaskuläre Behandlung einer extracraniellen Carotisstenose keine Anschlussheilbehandlung (Phase 2 der medizinischen Rehabilitation) erfordert.

Die Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) führt in ihren Empfehlungen zur Rehabilitation von Patienten mit Gefäßerkrankungen aus, dass eine Anschlussheilbehandlung (AHB) nur nach größeren operativen Gefäßeingriffen angezeigt ist. Die AHB ist eine stationäre medizinische Rehabilitationsleistung in einer dafür ausgerichteten Fach- oder Schwerpunktambulanz. Ziel dieser medizinischen Rehabilitationsmaßnahme ist die Behebung der funktionellen Auswirkungen eines eingetretenen Organ- bzw. Organsystems Schadens nach Erkrankung bzw. einem medizinisch notwendigen Eingriff (§ 15 (1), SGB VI. Die Phase 1 der medizinischen Rehabilitation umfasst die Versorgung in der Akutambulanz, wo medizinische, medikamentöse und krankengymnastische sowie ergotherapeutische Behandlungsverfahren zum Einsatz kommen, um Kontrakturen, Schmerzen und postoperative Ödeme u.a. zu behandeln.

In der Frühphase nach operativer oder endovaskulärer Therapie einer Carotisstenose richten sich die physio-/ergotherapeutischen Maßnahmen nach den Funktionsdefiziten, die aus dem Eingriff resultieren (ICF). Bei komplikationsfreiem Verlauf sollte sekundärprophylaktisch weitertherapiert werden. Hierbei ist ein drei- bis fünfmal pro Woche durchzuführendes moderates Ausdauertraining mit einer hohen Evidenz zur Vermeidung/Verzögerung von Rezidiven vorrangig zu empfehlen. Bevorzugt werden Bewegungsformen wie zügiges Gehen, Fahrrad- oder Ergometertraining bei aerober Einbeziehung großer Muskelgruppen. Aber auch regelmäßiges Schwimmen kann mit einbezogen werden. Gängige Praxis bei Gefäßerkrankungen ist die „Rheasportverordnung 2Gefäßsport“, welche ein einmaliges Training/Woche über die Dauer von 90 Minuten vorsieht. Hierbei steht vor allem die Motivation zum Eigentraining im Vordergrund.

Die Phase 2 ist die lückenlose Fortsetzung der Behandlung in einer rehabilitativen Fachambulanz, soweit Funktionseinschränkungen bestehen (14 Tage Latenz möglich). Dies kann unter Umständen auch rehabilitative Therapieziele wie die Patientenschulung oder Behandlung von atheromatösen Risikoeinkrankungen einschließen. Eine medizinische Rehabilitation nach Carotisrekonstruktion ist nur nach postoperativen/postinterventionellen Folgen mit Defektzuständen und Funktionseinschränkungen angezeigt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch eine ambulante bzw. teilstationäre Rehabilitation sowie die ambulante Versorgung mit Heilmitteln (Ergo-/Physiotherapie) und Rehabilitationssport und Funktionstraining möglich ist. Bei Gefäßpatienten sollen die medizinischen Rehabilitationsmaßnahmen auch die Kontrolle und Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren beinhalten. Diese sind: Diabetes mellitus, art. Hypertonie, Hyperlipidämie, Bewegungsmangel, Adipositas, inhalativer Nikotinkonsum. Die Therapie umfasst dabei im rehabilitativen Bereich besonders die Patientenschulung und neben medikamentöser Behandlung auch die nicht-medikamentöse Behandlung wie körperliche Aktivität, Ernährung und Nichtraucherprogramme.

Eine Bewertung der Evidenz für Patienten nach Therapie von Carotisstenosen ist nicht möglich. Die oben angeführten Empfehlungen betreffen allgemein Patienten mit arteriellen Gefäßerkrankungen. Aufgrund der Allgemeinheit der Aussagen ist eine Übertragung, was die atheromatösen Risikofaktoren der Carotisstenose betrifft, jedoch sinnvoll. Nach funktionellen Defektzuständen nach Therapie von Carotisstenosen wird auf die speziellen Empfehlungen der DSG verwiesen (Tabelle 19)<sup>122</sup>.

Eine Indikation zur medizinischen Rehabilitation besteht jedoch immer dann, wenn die den operativen oder endovaskulären Carotiseingriff indizierende zerebrale Ischämie oder der Carotiseingriff selbst zu noch andauernden funktionellen Organeinbußen geführt haben. Dabei soll in Abhängigkeit des funktionellen neurologischen Defizits nach Interdisziplinärem rehabilitativem Assessment die Indikation und Art der Rehabilitation festgelegt werden<sup>122,391-395</sup>.

## 9.2 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?

### 9.2.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	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	-

\*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 (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** Für symptomatische Patienten mit Zustand nach zerebraler Ischämie liegen nationale und internationale LL-Empfehlungen vor, die auch auf Patienten mit symptomatischer Carotisstenose und Zustand nach CEA oder CAS anzuwenden sind (US Guidelines on the management of patients with extracranial carotid stenosis, 2011<sup>140</sup>; Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008<sup>122</sup>; Scottish Intercollegiate Network SIGN, 2008, European Stroke Organisation, 2009, New Zealand 2006; National clinical guidelines for stroke, United Kingdom, 2008<sup>44</sup>; National Stroke Foundation Australia 2010<sup>43</sup>; Cochrane Review 2003<sup>142</sup>; American Heart Association/American Stroke Association 2011<sup>40,162</sup>; US Preventive Task Force 2009<sup>396</sup> Tabelle 10 bis Tabelle 22). Aufgrund der zahlreichen Empfehlungen zur Sekundärprävention von atheromatösen Gefäßerkrankungen und der hohen Koinzidenz von weiteren Gefäßerkrankungen (KHK, PAVK) ist eine konsequente Kontrolle und Therapie der vaskulären Risikofaktoren auch bei Patienten mit extracraniellen Carotisläsionen sinnvoll. Dies gilt auch für Patienten nach CEA oder CAS. Obwohl RCTs speziell zu diesen Patientengruppen nicht vorliegen, erscheint es plausibel, Ergebnisse aus anderen vaskulären Risikokollektiven auf diese Patientengruppe zu übertragen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit stattgehabten zerebralen nichtkardialen Ischämien.

**RCTs und sonstige Studien:** s.u.

#### Bewertung der Evidenz und offene Fragen:

##### Antithrombotische Therapie:

Die *antithrombotische Behandlung* von Patienten nach einer CEA oder nach CAS als Folge einer zerebralen Ischämie (*symptomatische Carotisstenose*) entspricht prinzipiell derjenigen von Patienten nach einer zerebralen Ischämie ohne vorausgegangene Intervention. Bei diesen Patienten sind Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse wirksam. In Bezug auf zerebrale Ischämien gilt dies für ASS, Clopidogrel und die Kombination aus retardiertem Dipyridamol und ASS. Bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber ASS wird Clopidogrel empfohlen. Obwohl die Reduktion von weiteren kardialen und zerebralen Ereignissen durch langfristige Gabe von ASS nach einem ischämischen Insult nur für die Dauer von 4 Jahren belegt ist, wird bei Fehlen von Kontraindikationen eine lebenslange Einnahme von ASS (100 mg/Tag) empfohlen.

Nach CAS wird u.a. auch von der DGN als Modifikation dieser Behandlung und in Analogie zu kardialen Studien, eine Kombination von ASS und Clopidogrel für die Zeitdauer von 4 Wochen empfohlen (Tabelle 19)<sup>122</sup>. Die interdisziplinären US LL zur Behandlung der extracraniellen Carotisstenose gibt ebenfalls eine starke Empfehlung, vor und für mindestens 30 Tage nach CAS eine doppelte TFH mit ASS (81- 325 mg täglich) plus Clopidogrel (75 mg täglich) zu verabreichen<sup>397</sup>. Für Patienten mit Clopidogrel-Intoleranz wird alternativ Ticlopidin (250 mg 2x täglich)

empfohlen. Diese Empfehlungen basieren allerdings auf einem geringen Evidenzlevel (Level C), da keinerlei Daten aus RCTs vorliegen<sup>122</sup>. Initialdosis und Dauer der dualen TFH sind nach CAS in kontrollierten Studien nicht untersucht.

Die antithrombotische Behandlung von Patienten nach CEA oder CAS ohne vorangegangene zerebrale Ischämie (*asymptomatische Carotisstenose*) entspricht prinzipiell derjenigen von asymptomatischen zerebrovaskulären und kardiovaskulären Risikopatienten. Bei diesen Patienten sind TFH zur Primärprophylaxe zerebraler und kardialer ischämischer Ereignisse wirksam und werden empfohlen. Nach CAS wird, als Modifikation dieser Behandlung und in Analogie zu kardialen Studien, eine Kombination von ASS und Clopidogrel für die Zeitdauer von 4 Wochen empfohlen<sup>139,140,371</sup>. (siehe auch Tabelle 10)

### **Behandlung der vaskulären Risikofaktoren:**

Die *Risikofaktorbehandlung* von Patienten nach CEA oder CAS als Folge einer zerebralen Ischämie (*symptomatische Carotisstenose*) entspricht prinzipiell derjenigen von Patienten nach einer zerebralen Ischämie. Diese Patienten sollten grundsätzlich ein Statin erhalten. Bei bekannter KHK sollte ein LDL-Wert von kleiner 100 mg/dl angestrebt werden. Die Sekundärprävention umfasst bei Vorhandensein der entsprechenden Risikofaktoren die Behandlung einer

- arteriellen Hypertonie (Therapieziel < 140/90 mmHg, < 140/90 mmHg bei Diabetes mellitus und/oder Niereninsuffizienz)
- Diabetes mellitus (Therapieziel < 7%, Vermeidung Hypoglykämie)
- Nikotinabusus (Nikotinkarenz, Raucherentwöhnungsprogramme)
- Hyperlipidämie (Gabe von Statinen, s.o.)
- Bei bekannter KHK ist bei Patienten mit Diabetes mellitus ein Blutzuckerzielbereich mit einem HbA1c von 7 % unter Vermeidung von Hypoglykämien sicher.
- Darüber hinaus werden eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht/Adipositas, körperliche Aktivität und eine Ernährungsumstellung bei fetthaltiger tierischer Kost empfohlen.

In einer großen standardisierten Fallkontrollstudie wurden die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von neuen Schlaganfällen gewichtet<sup>398</sup>. Als wichtigster Risikofaktor wurde die arterielle Hypertonie identifiziert, gefolgt von Bewegungsmangel und Adipositas und falscher Ernährung. Arterielle Hypertonie, Adipositas und falsche Ernährung sind auch die führenden Risikofaktoren bei ischämischen und hämorrhagischen Insulten.

Die Risikofaktorbehandlung von Patienten nach CEA oder CAS und ohne vorangegangene zerebrale Ischämie (*asymptomatische Carotisstenose*) entspricht prinzipiell derjenigen von asymptomatischen zerebrovaskulären und kardiovaskulären Risikopatienten. Es ist plausibel, die arteriosklerotische Carotisstenose als Manifestation der generalisierten Atheromatose zu betrachten und deshalb die LL-Empfehlungen zur Behandlung der übrigen degenerativen arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen zu übernehmen<sup>399</sup>. Diese beruhen in erster Linie auf den Studienergebnissen aus der Kardiologie zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit<sup>400</sup>. Wie bei der LL-Empfehlung zur Therapie der PAVK werden in Analogie diese Empfehlungen für die Sekundärprophylaxe der Behandlung von Carotisstenosen übertragen<sup>40,122</sup>. Siehe Tabelle 11 und Tabelle 19.

- Obwohl Daten zur Behandlung nach CEA oder CAS nicht vorliegen, sollen diese Empfehlungen der Risikofaktorbehandlung auf diese Patientengruppe übertragen werden.
- Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung bei fetthaltiger tierischer Kost werden aus allgemeinmedizinischen Empfehlungen für Patienten bei atheromatösen Gefäßerkrankungen bzw. nach Carotisbehandlung übernommen.
- Wichtig ist eine optimierte Sekundärprävention von atheromatösen Gefäßerkrankungen durch einen multifaktoriellen Ansatz unter Berücksichtigung der Lebensstiländerung (sofern erforderlich), der Gabe von TFH und der konsequenten Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Welche **Kontrolluntersuchungen** sind nach Revaskularisation der A. carotis sinnvoll?

Offen ist die Frage der Kontrolluntersuchungen nach CEA oder CAS. Dies gilt für jede der prozeduralen Methoden und das Kontrollintervall und den Zeitraum der Kontrolluntersuchungen. Hier liegen keine RCTs vor. Basierend auf den Erfahrungen der NASCET, ECST, ACAS und ACST – Studien erscheint die Verlaufsbeobachtung mittels klinischer Untersuchung und farbkodierter Duplexsonographie als apparative Untersuchungsmethode der ersten Wahl sinnvoll. Falls die Duplexuntersuchung keine Aussage ermöglicht, soll die ce-MRA der extra- und intracraniellen Hirngefäße eingesetzt werden. Nach CAS ist unter Abwägung möglicher Kontraindikationen alternativ ein Angio-CT der Karotiden indiziert.

In der interdisziplinären US LL zur Behandlung der extracraniellen Carotisstenose wird empfohlen nach CEA und nach CAS eine nicht-invasive Bildgebung nach 1 Monat, nach 6 Monaten und danach in jährlichen Abständen zum Nachweis der Durchgängigkeit und zum Ausschluss neuer ipsilateraler und kontralateraler Läsionen durchzuführen (Tabelle 10). Bei Nachweis einer stabilen Situation über einen längeren Zeitraum können die Nachuntersuchungsintervalle verlängert werden. Weitere Kontrolluntersuchungen sind überflüssig, wenn der Patient aus sonstigen Gründen für eine eventuelle künftige Revaskularisierung nicht mehr geeignet ist. Diese werden auf dem niedrigsten Evidenzlevel (Level C) ausgesprochen<sup>140,401</sup>.

Insbesondere nach CAS sollte nach 4 Wochen eine Kontroll-FKDS erfolgen. Hintergrund ist die Detektion von frühen Stenthrombosen in Analogie zu kardialen oder peripheren interventionellen Gefäßeingriffen mit Stentimplantation. Studien liegen zu dieser Empfehlung allerdings nicht vor.

Allgemein sollte nach CEA und CAS ein konsequentes Risikofaktorenmanagement erfolgen. In Abhängigkeit vom Vorhandensein der einzelnen Risikofaktoren sollte individuell entsprechend der aktuellen Leitlinienempfehlungen therapiert werden<sup>40,43,44,47,122,132,140,142,162</sup>. Siehe Tabelle 10 bis Tabelle 22.

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

#### 9.3.1 Empfehlungen

Nr.	Text der Empfehlung	Grad*	LoE°
A	Eine Rezidivstenose liegt vor ab einem Stenosegrad von $\geq 50\%$ mit und ohne klinischer Symptomatik an dem ipsilateralen extracraniellen Hirngefäß. Für die Diagnostik von Rezidivstenosen gelten gesonderte Kriterien	GCP	-

\*Grad der Empfehlung:  $\uparrow\uparrow$  = starke Empfehlung („soll“),  $\uparrow$  = Empfehlung („sollte“),  $\leftrightarrow$  = Empfehlung offen („kann“), GCP = good clinical practise/klinischer Konsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2001, s. Methodenreport zu dieser S3 LL)

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

##### Leitliniensynopse und Systematische Reviews:

*Society for Vascular Surgery (SVS) 2011<sup>42</sup>*: Innerhalb von 30 Tagen soll nach einer CEA eine DUS erfolgen. Beim Nachweis einer  $>50\%$ igen Residualstenose sind weitere Kontroll-Untersuchungen angezeigt. Bei normalem DUS-Befund und CEA mit Direktnah sind nachuntersuchungen angezeigt, zur Detektion einer Rezidivstenose, nach Patchplastik oder Eversions-TEA können nachuntersuchungen sinnvoll sein, sofern der Patient multiple RF aufweist, die eine Progression der Arteriosklerose vermuten lassen. Die Datenlage zu Kontroll-US nach CAS ist unzureichend (Grad 2, LoE C). Die SVS hat aufgrund einer nicht eindeutigen Datenlage keine Empfehlungen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen angegeben, DUS wird empfohlen, da risikoarm. Im Falle einer kontralateralen  $\geq 50\%$ igen Stenose sollen ebenfalls Kontroll-Untersuchungen erfolgen, bei multiplen RF auch bei niedrigerem Stenosegrad. Die Wahrscheinlichkeit einer Progression der Stenose ist dabei abhängig vom initialen Stenosegrad (Grad 2, LoE C). Auch für die kontralaterale Stenose wurden keine Intervalle angegeben, DUS wird empfohlen, da risikoarm. Siehe Tabelle 14.

*USA 2011*: In der interdisziplinären US-amerikanischen LL zur Behandlung extracranieller Carotisstenosen werden Empfehlungen zur Art und Intervallen von Kontroll-Untersuchungen nach CEA oder CAS ausgesprochen (Tabelle 10). Beim Nachweis einer Rezidivstenose soll wie folgt vorgegangen werden<sup>140</sup>:

- Im Falle einer zerebral symptomatischen Rezidivstenose durch myointimale Hyperplasie oder Atherosklerose ist es angemessen, die CEA oder CAS zu wiederholen. Es gelten identische Indikationskriterien wie bei der primären Behandlung (Class IIa Empfehlung, LoE C).
- Eine Re-CEA oder Re-CAS ist angemessen, wenn mittels DUS oder weiteren bildgebenden Verfahren eine rasch progrediente Rezidivstenose identifiziert werden konnte, die verschlussgefährdet ist (Class IIa Empfehlung, LoE C).
- Beim Vorliegen einer klinisch asymptomatischen Rezidivstenose durch myointimale Hyperplasie oder Atherosklerose kann eine CEA oder CAS unter identischen Indikationskriterien wie bei der primären Re-vascularisierung erwogen werden (Class IIb Empfehlung, LoE C).
- Eine Re-CEA oder Re-CAS soll beim Vorliegen einer nach mehrmaliger Untersuchung stabilen  $<70\%$ igen Rezidivstenose nicht durchgeführt werden (Class III Empfehlung: Schaden, LoE C)

**RCTs und sonstige Studien:** In nur wenigen Studien wird eine Rezidivstenose als Therapieversagen eindeutig definiert. In ACST wurde eine Restenose  $>60\%$  als Therapieversagen definiert<sup>25,150,363</sup>. In SPACE wurde eine Restenose als Endpunktereignis definiert, wenn eine nach Ultraschallkriterien vorliegende Lumeneinengung von mindestens 70 % (ECST Kriterien) besteht. Die Diagnose einer  $\geq 70\%$ igen Rezidivstenose basierte in SPACE auf der individuellen Expertise der Untersuchers und betrug nach 2 Jahren nach den o.g. Kriterien 11,1% nach CAS und 4,6% nach CEA ( $p=0.0007$ , Per-Protokoll-Analyse)<sup>107,195,197</sup>). In einem SR aus dem Jahre 1998 wurde die Inzidenz

einer  $\geq 50\%$ igen Rezidivstenose (nicht-invasive Untersuchung) nach CEA mit 10% im ersten Jahr, 3% im 2. Jahr und 2% im 3. Jahr angegeben. Das Langzeitrisiko betrug ca. 1%/Jahr<sup>402</sup>. In einem weiteren Review (2005) wurde eine  $>50\%$ ige Restenoserate nach CAS (Ultraschall oder Angiografie) von ca. 6% im 1. Jahr und kumulativ 7.5% nach 2 Jahren festgestellt, die Rate  $>70\%$ iger Rezidivstenosen betrug nach 2 Jahren ca. 4%<sup>403</sup>. Insgesamt sind die Daten aller Reviews sehr heterogen. Bei der Bewertung einer Restenose nach CAS ist außerdem zu berücksichtigen, dass es bislang keine validierten Ultraschallkriterien zur In-Stent-Restenose gibt<sup>404</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Als Therapieversagen nach CEA oder CAS gilt prinzipiell jedes kardiovaskuläres Ereignis, welches mit relevanten Funktionseinbußen oder Mortalität einhergeht. Hierzu gehört der klinisch manifeste ipsilaterale Schlaganfall (Majorkomplikation), aber auch die kardiovaskuläre Mortalität bzw. MACE (z.B. Myokardinfarkt bei CREST).

Bei fehlender signifikanter Reduktion des Stenosegrades im Rahmen der Akutbehandlung liegt ebenfalls ein Therapieversagen vor. Als Rezidiv gilt die Stenose von  $\geq 50\%$ <sup>NASCET</sup> mit und ohne klinischer Symptomatik an dem ipsilateralen extracraniellen Hirngefäß. Die diagnostischen Kriterien entsprechen denen der de novo-Stenose. Bei der Bewertung einer Restenose nach CAS ist allerdings zu berücksichtigen, dass es bislang keine validierten DUS-Kriterien zur In-Stent-Restenose gibt<sup>404</sup>. Inwieweit geringgradige Stenosen und Rezidivplaques nach stattgehabter Operation /Stenting mit ipsilateraler klinischer Ischämie als Rezidiv zu bewerten sind, ist offen und wurde bislang noch nicht randomisiert im Verlauf untersucht. Unberücksichtigt bleibt davon der klinische Verlauf, wobei allerdings in allen Untersuchungen nach CEA oder CAS das Auftreten eines als Zielkriterium, in den meisten Fällen sekundäres Studienziel definiert.

## 9.4 Gibt es eine Einschränkung der Lebensqualität nach operativer oder endovaskulärer Therapie einer Carotisstenose und wie wird diese erfasst?

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

**Leitliniensynopse und Systematische Reviews:** liegen zu dieser Fragestellung nicht vor

**RCTs und sonstige Studien:** Im Rahmen der CREST-Studie wurde vor Therapie, nach 2 Wochen, 1 Monat und 1 Jahr nach CAS oder CEA mittels des SF-36 die Lebensqualität hinsichtlich mentaler und physischer Variablen analysiert. Hierbei zeigte sich, dass das Auftreten eines periprozeduralen Schlaganfalls (Minor- und Majorinsult) nach CEA oder CAS mit einer signifikant schlechteren Lebensqualität nach einem Jahr assoziiert war (schwere Schlaganfälle nur physisch, keine Signifikanz bez. des Mental-Scores), das Auftreten eines Herzinfarktes die Lebensqualität nach einem Jahr hingegen weniger stark beeinträchtigt hat. Das Auftreten einer periprozeduralen Hirnnervenläsion (innerhalb von 30 Tagen 4,7% nach CEA, 0,3% nach CAS) zeigte nach einem Jahr keinen signifikanten Einfluss auf physische oder mentale Outcome-Variablen (physische Funktion, Schmerzen, „mental health“, Emotionalität, soziale Funktion, „general health“, Vitalität)<sup>161</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Insgesamt ist die Lebensqualität in vergleichenden Untersuchungen nach CEA und CAS unzureichend untersucht. Es wird die Durchführung einer kontrollierten multizentrischen Studie zur Klärung dieser Fragestellung empfohlen. Dabei wäre im Vorfeld zu klären, welche Parameter wann zu welchen Zeitpunkten erfasst werden sollen (z.B. Schmerz-Score, allgemeine Gesundheitsfragen z.B. Physical Health Score, SF-36, etc.).

## 9.5 Wie oft treten im ersten Jahr nach operativer oder endovaskulärer Therapie von Carotisstenosen schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf?

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

**Leitliniensynopse:** In den vorliegenden LL finden sich keine präzisen Angaben zur Häufigkeit und zum Risiko kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach CAS oder CEA. Entsprechend der LL der European Society of Cardiology (ESC, Tabelle 13) wird die CEA als eine Prozedur mit einem mittleren Risiko für perioperativen Myokardinfarkt oder Tod eingestuft (1-5%, entsprechend EVAR oder peripherer Angioplastie), Aneurysma- oder peripheren Bypass-Operationen hingegen mit einem hohen Risiko assoziiert (>5%).

Prinzipiell sollten alle gefäßchirurgischen Patienten einer präoperativen kardialen Risikoeinschätzung unterzogen werden. Bei intermediärem Risiko wird seitens der ESC ein EKG gefordert (Class I Empfehlung, LoE B), eine Echokardiografie sowie ein koronarer Belastungstest (Belastungs-EKG, Myokard-Szintigrafie, Stress-Echokardiografie) können bei klinisch erhöhtem Risiko (bekannte Herzinsuffizienz, bekannte KHK, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz mit Kreatinin >2mg/dl) erwogen werden (Class IIb Empfehlung, LoE C).

In einer Vereinbarung der Deutschen Gesellschaften für Anästhesiologie, Innere Medizin und Chirurgie wird empfohlen bei anamnestisch unauffälligen und kardial asymptomatischen Patienten – unabhängig vom Alter – kein präoperatives EKG durchzuführen<sup>405</sup>. Ein EKG wird empfohlen bei kardial asymptomatischen Patienten vor Eingriffen mit hohem kardialen Risiko oder mittlerem Risiko bei Patienten mit >1 kardialen Risikofaktor. Bei Patienten mit klinischen Symptomen einer ischämischen Herzerkrankung, bei Herzrhythmusstörungen, Klappenerkrankungen, Herzvitien oder einer (Links- bzw. Rechts-) Herzinsuffizienz oder bei Trägern eines implantierten Defibrillators (ICD) ist ein präoperatives EKG indiziert. Diese Vereinbarung sieht außerdem vor, dass eine präoperative Echokardiographie vor nichtkardiologischen Operationen nur bei Patienten mit neu aufgetretener Dyspnoe unklarer Genese sowie bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz und Symptomverschlechterung innerhalb der letzten 12 Monate empfohlen wird. Es erscheint als sinnvoll vor Eingriffen mit einem mittleren oder hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit nicht (vor-)bekannten oder bislang nicht abgeklärten Herzgeräuschen auch bei normaler Belastbarkeit eine Echokardiographie zu erwägen und Rücksprache mit einem Kardiologen zu halten.

Entsprechend der ESC ist eine präoperative Koronarangiografie bei Patienten mit Zeichen einer akuten Myokardischämie, instabiler Angina pectoris und höhergradiger Aortenklappenstenose angezeigt (Class I Empfehlung, LoE A). Eine Koronarangiografie kann individuell auch bei kardial stabilen Patienten mit intermediärem Risiko erwogen werden (Class IIb Empfehlung, LoE C). Die pharmakologische Begleittherapie bei Patienten mit intermediärem Risiko beinhaltet die Gabe von Betablockern (Class IIa Empfehlung, LoE B, Beginn zwischen 30 Tagen und 1 Woche präoperativ, Herzfrequenz 60–70 Schläge/min, RR >100 mmHg) und die Gabe eines Statins (Class I Empfehlung, LoE B, allerdings nur für Patienten mit hohem Risiko). Beim Vorliegen einer systolischen Dysfunktion sollten ACE-Hemmer perioperativ weitergegeben werden (Class I Empfehlung, LoE C) bzw. bei kardial stabilen Patienten mit intermediärem Risiko erwogen werden (Class IIa Empfehlung, LoE C). Die ESC gibt außerdem eine mittelstarke Empfehlung ASS perioperativ weiterzugeben und nur dann zu unterbrechen, wenn Blutungskomplikationen erwartet werden (Class IIa Empfehlung, LoE B). Eine prophylaktische Koronarrevaskularisation wird für stabile/asymptomatische Patienten mit bekannter KHK vor einem chirurgischen Eingriff mit intermediärem Risiko nicht empfohlen (Class III Empfehlung, LoE B)<sup>325</sup>. Zum „Bridging“ bei Antikoagulantientherapie s. unter<sup>406</sup>.

**Systematische Reviews:** In zwei rezenten SR wurden die periprozeduralen („short-term“) und die mittel- langfristigen Ereignisraten verglichen, allerdings keine Daten zu kardiovaskulären Ereignisraten nach CEA oder CAS gegeben.

Meier et al. haben in ihre Metaanalyse 11 RCTs mit 4.796 Patienten eingeschlossen<sup>190</sup>. Für den primären Endpunkt („stroke or death within 30 days“) fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der CEA (OR 0,67; 95%CI 0,47-0,95; p=0,025). Dieser Unterschied war durch ein niedrigeres Schlaganfallrisiko nach CEA verursacht (OR 0,65; 95%CI 0,43-1,00; p=0,049), nicht aufgrund einer niedrigeren Letalität (OR 1,14; 95%CI 0,56-2,31; p=0,727). Für den Endpunkt „mortality or disabling stroke“ fand sich kein signifikanter Unterschied (OR 0,74; 95%CI 0,53-1,05; p=0,088). Die Rate periprozeduraler Myokardinfarkte war signifikant höher nach CEA im Vergleich zu CAS (OR 2,69; 95%CI 1,06-6,79; p=0,036). Nach CAS wurden signifikant seltener Hirnnervenläsionen beobachtet (OR 10,2; 95%CI

4,0-26,1;  $p < 0,001$ ). Im mittelfristigen Verlauf (2-4 Jahre) fand sich in 4 RCTs (SPACE, EVA3S, SAPPHIRE, CAVATAS) für den Endpunkt „stroke or death“ kein richtungsweisender Unterschied (HR 0,90; 95%CI 0,74-1,1;  $p = 0,314$ ).

In der bisher größten Metaanalyse (Bangalore et al. 2010) wurden alle RCTs bis Juni 2010 hinsichtlich der periprozeduralen und der mittel- bis langfristigen Ergebnisse ausgewertet<sup>185</sup>. Es fanden sich 13 Studien mit 7.477 Patienten (inkl. der Daten der CREST Studie). CAS war mit einem signifikant erhöhten prozeduralen Risiko (Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt) assoziiert (OR 1,31; 95%CI 1,08-1,59). Die relative Risikozunahme durch CAS für die Endpunkte „Schlaganfall und Tod“ und „Schlaganfall allein“ betrug 65% bzw. 67%. Die CEA war mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen prozeduralen Myokardinfarkt (0,27% nach CAS vs. 1,16% nach CEA, OR 0,45; 95%CI 0,28-0,71) und periprozedurale Nervenläsionen assoziiert (0,2% nach CAS, 5,2% nach CEA, OR 0,15; 95%CI 0,10-0,22). Die Autoren erachten es als evident, dass CAS mit einem mindestens 20% erhöhten Risiko eines prozeduralen Schlaganfall oder Todes assoziiert ist, andererseits aber das Risiko eines prozeduralen Myokardinfarkts um mindestens 15% niedriger ist. Im follow-up (2-4 Jahre) findet sich für den Endpunkt „periprozeduraler Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall plus jeder postprozedurale ipsilaterale Schlaganfall und Tod“ (entsprechend der SAPPHIRE Studie) nach CAS eine relative Risikozunahme um 19%, für den Endpunkt „periprozeduraler Schlaganfall und Tod plus jeder ipsilaterale Schlaganfall im follow-up“ eine relative Risikozunahme um 38%.

**RCTs:** In der CREST-Studie wurde bei 1.176 asymptomatischen und 1.326 symptomatischen Patienten mit hochgradiger Carotisstenose das klinische Frühergebnis und der Verlauf im Beobachtungszeitraum bis zu 4 Jahre nach CAS und CEA untersucht<sup>161</sup>. Als primärer Endpunkt wurde die Kombination aus prozeduralem Tod, Apoplex und Myokardinfarkt plus aller ipsilateralen Schlaganfälle im Beobachtungszeitraum von bis zu 4 Jahren (medianes follow-up 2,5 Jahre) definiert. Über den Beobachtungszeitraum betrug die Mortalität in der CAS-Gruppe 11,3% und in der CEA-Gruppe 12,6% (HR 1,12; 95%CI 0,83-1,51,  $p = 0,45$ ), die Rate aller schweren Schlaganfälle 1,4 % nach CAS und 0,5 % nach CEA (HR 2,45; 95%CI 1,00-6,54,  $p = 0,05$ ) und die Rate aller leichten ipsilateralen Schlaganfälle 4,5% vs. 3,5% (HR 1,43; 95%CI 0,94 – 2,19,  $p = 0,1$ ). Die Rate aller prozeduralen Schlaganfälle und aller ipsilateralen Schlaganfälle im Verlauf betrug 6,2% nach CAS und 4,7% nach CEA (HR 1,44; 95%CI 1,00–2,06;  $p = 0,049$ ). Der primäre Studienendpunkt als Kombination aus den o.a. Ereignissen einschließlich der periprozeduralen Myokardinfarktrate betrug nach 4 Jahren in der CAS-Gruppe 7,2% und in der CEA-Gruppe 6,8% (HR 1,11; 95%CI 0,81-1,51;  $p = 0,51$ ). Die Rate der ipsilateralen Schlaganfälle betrug im mittelfristigen Verlauf (Median 2,5 Jahre) 2 % nach CAS und 2,4 % nach CEA. Die Anzahl weiterer kardiovaskulärer Ereignisse im follow-up wurde bisher nicht mitgeteilt.

In der SPACE-Studie wurde nach 24 Monaten bei 10,5% der CAS-Patienten und bei 9,7% der CEA Patienten ein ipsilateraler Hirninfarkt oder ein vaskulärer Tod festgestellt (HR 1,11; 95%CI 0,77-1,60), ein ipsilateraler Hirninfarkt oder vaskulärer Tod zwischen Tag 31 und 12 Monaten bei 2,2% der gestenteten und 1,9% der operierten Patienten (HR 1,17; 95%CI 0,51-2,70) beobachtet. Eine Subgruppenauswertung ergab für den Faktor Alter (<68 J.) wesentliche Unterschiede im periprozeduralen Risiko. Der dadurch entstandene Unterschied bleibt auch nach zwei Jahren bestehen (13,7% vs. 8,6% (HR 1,80; 95%CI 0,96-3,40) nach CAS bzw. CEA bei  $\geq 68$ -jährige Patienten, 5% vs. 9% (HR 0,54; 95%CI 0,28-1,03) bei <68-jährigen Patienten)<sup>197</sup>.

Auch in der EVA-3S Studie traten in der postakuten Phase nach Tag 30 in beiden Behandlungsgruppen nur noch vereinzelt Ereignisse bis zum 6. Beobachtungsmonat auf (1 ipsilateraler Insult in der CEA-Gruppe, 2 ipsilaterale Insulte in der CAS-Gruppe)<sup>193</sup>. Nach einem Beobachtungszeitraum von im Mittel 43 Monaten wurde einschließlich der periprozeduralen Schlaganfällen/Tod bei 11,1 % der CAS-Patienten und 6,2% der CEA-Patienten ein ipsilateraler Schlaganfall dokumentiert (HR 1,97; 95%CI 1,06-3,67;  $p = 0,03$ ). Die Anzahl der Ereignisse für den Endpunkt „any stroke or death“ betrug insgesamt 26,9% nach CAS und 21,6% nach CEA (HR 1,39; 95%CI 0,96-2,00;  $p = 0,08$ )<sup>194</sup>.

**Sonstige Studien zum kardiovaskulären Risiko nach CEA oder CAS:** Follow-up Daten zum postprozeduralen kardiovaskulären Risiko nach CEA oder CAS liegen nur vereinzelt vor. In einer Analyse aus dem REACH Registry wurden 3.412 Patienten mit stattgehabter CEA oder CAS ( $n = 1.025$ ) hinsichtlich ihres 2-Jahres-follow-up analysiert<sup>357</sup>. In einem risikoadjustierten Vergleich CEA vs. CAS (jeweils  $n = 836$ ) zeigte sich nach 2 Jahren für CAS ein niedrigeres Risiko eines Myokardinfarkts (HR 0,51; 95%CI 0,29-0,91;  $p = 0,02$ ). Das Risiko „death and stroke“ (HR 0,85; 95%CI 0,57-1,26;  $p = 0,41$ ) war nach 2 Jahren bei beiden Verfahren identisch.

Hinsichtlich weiterer patientenrelevanter vaskulärer Endpunkte (z.B. Myokardinfarkt) finden sich in den Arbeiten aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und der nicht angegebenen Definitionskriterien nur eingeschränkt verwertbare Angaben. So liegt die Zahl der Myokardinfarkte bei CREST bei 1,1 % in der CAS-Gruppe und 2,3 % in der CEA-Gruppe<sup>161</sup>, bei EVA-3S erlitten 0,8% der CEA-Patienten und 0,4% nach CAS einen Myokardin-

farkt (HR 0,5; 95%CI 0,04–5,4;  $p=0,62$ )<sup>193</sup>, bei ICSS erlitten 0,4% bzw. 0,5 % (CAS vs. CEA) einen periprozeduralen Myokardinfarkt<sup>196</sup>.

**Bewertung der Evidenz und offene Fragen:** Zusammen mit den vorliegenden Langzeitdaten der CAVATAS-Studie<sup>407</sup> zeigen alle bislang vorliegenden Studien, dass es in der Nachbeobachtung innerhalb von 2-4 Jahren keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Methoden in Bezug auf neue ipsilaterale zerebrale Ischämien gibt. Die mittelfristigen Ergebnisse der ICSS-Studie liegen noch nicht vor.

Während die neurologischen Endpunkte der einzelnen Studien zumeist gut verglichen werden können, trifft dies insbesondere für den Myokardinfarkt als weiteren kardiovaskulären Endpunkt nicht zu. Während in den europäischen RCTs nur klinisch apparente tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte gezählt wurden, wurde in CREST mittels serieller Biomarker-Bestimmungen und EKGs systematisch nach myokardialen Ischämien gefahndet. Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass CAS mit einer niedrigeren Anzahl myokardialer Ischämien assoziiert ist als die CEA. Ob dies auch zutreffen würde, wenn auch bei der CEA eine periprozedurale doppelte Thrombozytenfunktionshemmung durchgeführt werden würde, ist ungeklärt<sup>147</sup>.

Die Bedeutung perioperativer myokardialer Ischämien im Rahmen gefäßchirurgischer Eingriffe (gemessen anhand serieller Troponin I und T Bestimmungen) wurde in einem systematischen Review (13 Studien) analysiert<sup>408</sup>. Hierbei zeigte sich eine Prävalenz perioperativer myokardialer Ischämien (erhöhte Biomarker allein) von 14-47% und perioperativer Myokardinfarkte (erhöhte Biomarker und EKG Veränderungen oder klinische Symptome) von 1-26%. Nur in 2 Studien wurden CEA Patienten untersucht. Hierbei betrug die Rate myokardialer Ischämien in einer Studie 10% (156 CEA) bzw. 5% (85 CAS). Zum Vergleich betrug die Rate perioperativer Myokardischämien im Rahmen einer Aortenaneurysma-OP 32% (offene OP) und 10% (EVAR). Ein erniedrigter ABI-Index  $<0,9$  erhöht das Risiko einer periprozeduralen myokardialen Ischämie um das 2-3fache<sup>409</sup>. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass eine postoperative Erhöhung der CK-MB  $>5\%$  die Sterberate innerhalb der nächsten 1-5 Jahre (durchschnittlich 32 Monate) signifikant erhöht (OR 2.14;  $p=0,018$ ). Dies galt auch für eine Erhöhung des Troponin (Troponin I  $>0,6\text{ng/ml}$  und/oder Troponin T  $>0,6\text{ ng/ml}$ , OR 1.89;  $p=0,01$ ). Waren beide Biomarker erhöht zeigte sich eine um 4,19fach erhöhte Mortalität im follow-up. Höhere Werte waren mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose verbunden. Auch in dieser Studie war die Langzeitprognose nach einer Bypass-OP oder einer offenen Aneurysma-OP signifikant schlechter als nach einer CEA<sup>410</sup>.

Diese Daten zeigen, dass periprozedurale myokardiale Ischämien die Prognose der Patienten beeinträchtigen. Da die Mehrzahl der Studien an gemischten gefäßchirurgischen Kollektiven durchgeführt worden sind, sind jedoch weitere vergleichend Untersuchungen nach Carotisrevaskularisation wünschenswert.

## 10 Nationale und Internationale Leitlinien (Übersicht)

**Tabelle 10: ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients with Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease 2011<sup>140</sup>**

ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. Executive Summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery

### Grades of recommendation

**CLASS I:** *benefit >>> risk*, procedure/ treatment **SHOULD** be performed/ administered

**CLASS IIa:** *benefit >> risk, additional studies with focused objectives needed. IT IS REASONABLE* to perform procedure/ administer treatment

**CLASS IIb:** *benefit ≥ risk, additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful.* Procedure/Treatment **MAY BE CONSIDERED**

**CLASS III:** *no benefit.* Procedure/test not helpful, treatment has no proven benefit

or **CLASS III:** *harm.* Procedure/test with excess cost without benefit or harmful, treatment harmful to patients

### Level of Evidence

**Level A:** Multiple populations evaluated, multiple RCTs or meta-analyses

**Level B:** limited populations evaluated, single RCT or non-randomized studies

**Level C:** very limited populations evaluated, only consensus opinions of experts, case studies, or standard of care

1. Recommendations for Duplex Ultrasonography to evaluate asymptomatic patients with known or suspected carotid stenosis	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
(1) In asymptomatic patients with known or suspected carotid stenosis, duplex ultrasonography, performed by a qualified technologist in a certified laboratory, is recommended as the initial diagnostic test to detect hemodynamically significant carotid stenosis.	Class I	C
(2) It is reasonable to perform duplex ultrasonography to detect hemodynamically significant carotid stenosis in asymptomatic patients with carotid bruit	Class IIa	C
(3) It is reasonable to repeat duplex ultrasonography annually by a qualified technologist in a certified laboratory to assess the progression or regression of disease and response to therapeutic interventions in patients with atherosclerosis who have had stenosis greater than 50% detected previously. Once stability has been established over an extended period or the patient's candidacy for further intervention has changed, longer intervals or termination of surveillance may be appropriate.	Class IIa	C
(4) Duplex ultrasonography to detect hemodynamically significant carotid stenosis may be considered in asymptomatic patients with symptomatic	Class IIb	C

peripheral arterial disease (PAD), coronary artery disease, or atherosclerotic aortic aneurysm, but because such patients already have an indication for medical therapy to prevent ischemic symptoms, it is unclear whether establishing the additional diagnosis of ECVD in those without carotid bruit would justify actions that affect clinical outcomes.

- |     |  |           |   |
|-----|--|-----------|---|
| (5) | Duplex ultrasonography might be considered to detect carotid stenosis in asymptomatic patients without clinical evidence of atherosclerosis who have 2 or more of the following risk factors: hypertension, hyperlipidemia, tobacco smoking, a family history in a first-degree relative of atherosclerosis manifested before age 60 years, or a family history of ischemic stroke. However, it is unclear whether establishing a diagnosis of ECVD would justify actions that affect clinical outcomes. | Class IIb | C |
| (6) | Carotid duplex ultrasonography is not recommended for routine screening of asymptomatic patients who have no clinical manifestations of or risk factors for atherosclerosis.   | Class III | C |
| (7) | Carotid duplex ultrasonography is not recommended for routine evaluation of patients with neurological or psychiatric disorders unrelated to focal cerebral ischemia, such as brain tumors, familial or degenerative cerebral or motor neuron disorders, infectious and inflammatory conditions affecting the brain, psychiatric disorders, or epilepsy.   | Class III | C |
| (8) | Routine serial imaging of the extracranial carotid arteries is not recommended for patients who have no risk factors for development of atherosclerotic carotid disease and no disease evident on initial vascular testing.  | Class III | C |

## 2. Recommendations for Diagnostic Testing in Patients With Symptoms or Signs of Extracranial Carotid Artery Disease

- |     |  |           |   |
|-----|--|-----------|---|
| (1) | The initial evaluation of patients with transient retinal or hemispheric neurological symptoms of possible ischemic origin should include noninvasive imaging for the detection of ECVD.   | Class I   | C |
| (2) | Duplex ultrasonography is recommended to detect carotid stenosis in patients who develop focal neurological symptoms corresponding to the territory supplied by the left or right internal carotid artery.   | Class I   | C |
| (3) | In patients with acute, focal ischemic neurological symptoms corresponding to the territory supplied by the left or right internal carotid artery, magnetic resonance angiography (MRA) or computed tomography angiography (CTA) is indicated to detect carotid stenosis when sonography either cannot be obtained or yields equivocal or otherwise nondiagnostic results. | Class I   | C |
| (4) | When extracranial or intracranial cerebrovascular disease is not severe enough to account for neurological symptoms of suspected ischemic origin, echocardiography should be performed to search for a source of cardiogenic embolism.   | Class I   | C |
| (5) | Correlation of findings obtained by several carotid imaging modalities should be part of a program of quality assurance in each laboratory that performs such diagnostic testing.  | Class I   | C |
| (6) | When an extracranial source of ischemia is not identified in patients with transient retinal or hemispheric neurological symptoms of suspected ischemic origin, CTA, MRA, or selective cerebral angiography can be useful to search for intracranial vascular disease.   | Class IIa | C |
| (7) | When the results of initial noninvasive imaging are inconclusive, additional examination by use of another imaging method is reasonable. In candidates for revascularization, MRA or CTA can be useful when results of carotid duplex ultrasonography are equivocal or indeterminate.  | Class IIa | C |
| (8) | When intervention for significant carotid stenosis detected by carotid duplex ultrasonography is planned, MRA, CTA, or catheter-based contrast angiography can be useful to evaluate the severity of stenosis and to identify intrathoracic or intracranial vascular lesions that are not adequately assessed by duplex ultrasonography.                                   | Class IIa | C |

(9)	When noninvasive imaging is inconclusive or not feasible because of technical limitations or contraindications in patients with transient retinal or hemispheric neurological symptoms of suspected ischemic origin, or when noninvasive imaging studies yield discordant results, it is reasonable to perform catheter-based contrast angiography to detect and characterize extracranial and/or intracranial cerebrovascular disease	Class IIa	C
(10)	MRA without contrast is reasonable to assess the extent of disease in patients with symptomatic carotid atherosclerosis and renal insufficiency or extensive vascular calcification.	Class IIa	C
(11)	It is reasonable to use magnetic resonance imaging (MRI) systems capable of consistently generating high-quality images while avoiding low	Class IIa	C
(12)	CTA is reasonable for evaluation of patients with clinically suspected significant carotid atherosclerosis who are not suitable candidates for MRA because of claustrophobia, implanted pacemakers, or other incompatible devices	Class IIa	C
(13)	Duplex carotid ultrasonography might be considered for patients with nonspecific neurological symptoms when cerebral ischemia is a plausible cause.	Class IIb	C
(14)	When complete carotid arterial occlusion is suggested by duplex ultrasonography, MRA, or CTA in patients with retinal or hemispheric neurological symptoms of suspected ischemic origin, catheter-based contrast angiography may be considered to determine whether the arterial lumen is sufficiently patent to permit carotid revascularization.	Class IIb	C
(15)	Catheter-based angiography may be reasonable in patients with renal dysfunction to limit the amount of radiographic contrast material required for definitive imaging for evaluation of a single vascular territory.	Class IIb	C

### 3. Recommendations for the Treatment of Hypertension

(1)	Antihypertensive treatment is recommended for patients with hypertension and asymptomatic extracranial carotid or vertebral atherosclerosis to maintain blood pressure below 140/90 mm Hg.	Class I	A
(2)	Except during the hyperacute period, antihypertensive treatment is probably indicated in patients with hypertension and symptomatic extracranial carotid or vertebral atherosclerosis, but the benefit of treatment to a specific target blood pressure (e.g., below 140/90 mm Hg) has not been established in relation to the risk of exacerbating cerebral ischemia.	Class IIa	C

### 4. Recommendation for Cessation of Tobacco Smoking

(1)	Patients with extracranial carotid or vertebral atherosclerosis who smoke cigarettes should be advised to quit smoking and offered smoking cessation interventions to reduce the risks of atherosclerosis progression and stroke.	Class I	B
-----	---	---------	---

### 5. Recommendations for Control of Hyperlipidemia

(1)	Treatment with a statin medication is recommended for all patients with extracranial carotid or vertebral atherosclerosis to reduce low-density lipoprotein (LDL) cholesterol below 100 mg/dl.	Class I	B
(2)	Treatment with a statin medication is reasonable for all patients with extracranial carotid or vertebral atherosclerosis who sustain ischemic stroke to reduce LDL cholesterol to a level near or below 70 mg/dl.	Class IIa	B

- |     |  |           |   |
|-----|--|-----------|---|
| (3) | If treatment with a statin (including trials of higher-dose statins and higher-potency statins) does not achieve the goal selected for a patient, intensifying LDL-lowering drug therapy with an additional drug from among those with evidence of improving outcomes (ie, bile acid sequestrants or niacin) can be effective. | Class IIa | B |
| (4) | For patients who do not tolerate statins, LDL-lowering therapy with bile acid sequestrants and/or niacin is reasonable.  | Class IIa | B |

---

#### 6. Recommendations for Management of Diabetes Mellitus in Patients With Atherosclerosis of the Extracranial Carotid Arteries

---

- |     |  |           |   |
|-----|--|-----------|---|
| (1) | Diet, exercise, and glucose-lowering drugs can be useful for patients with diabetes mellitus and extracranial carotid or vertebral artery atherosclerosis. The stroke prevention benefit, however, of intensive glucose-lowering therapy to a glycosylated hemoglobin A1c level less than 7.0% has not been established.             | Class IIa | A |
| (2) | Administration of statin-type lipid-lowering medication at a dosage sufficient to reduce LDL cholesterol to a level near or below 70 mg/dl is reasonable in patients with diabetes mellitus and extracranial carotid or vertebral artery atherosclerosis for prevention of ischemic stroke and other ischemic cardiovascular events. | Class IIa | B |

---

#### 7. Recommendations for Antithrombotic Therapy in Patients With Extracranial Carotid Atherosclerotic Disease Not Undergoing Revascularization

---

- |     |  |           |         |
|-----|--|-----------|---------|
| (1) | Antiplatelet therapy with aspirin, 75 to 325 mg daily, is recommended for patients with obstructive or nonobstructive atherosclerosis that involves the extracranial carotid and/or vertebral arteries for prevention of myocardial infarction (MI) and other ischemic cardiovascular events, although the benefit has not been established for prevention of stroke in asymptomatic patients.   | Class I   | A       |
| (2) | In patients with obstructive or nonobstructive extracranial carotid or vertebral atherosclerosis who have sustained ischemic stroke or TIA, antiplatelet therapy with aspirin alone (75 to 325 mg daily), clopidogrel alone (75 mg daily), or the combination of aspirin plus extended-release dipyridamole (25 and 200 mg twice daily, respectively) is recommended (LoE B) and preferred over the combination of aspirin with clopidogrel (LoE B) Selection of an antiplatelet regimen should be individualized on the basis of patient risk factor profiles, cost, tolerance, and other clinical characteristics, as well as guidance from regulatory agencies. | Class I   | B       |
| (3) | Antiplatelet agents are recommended rather than oral anticoagulation for patients with atherosclerosis of the extracranial carotid or vertebral arteries with (LoE B) or without (LoE C) ischemic symptoms. (For patients with allergy or other contraindications to aspirin, see Class IIa recommendation, this section.)   | Class I   | B and C |
| (4) | In patients with extracranial cerebrovascular atherosclerosis who have an indication for anticoagulation, such as atrial fibrillation or a mechanical prosthetic heart valve, it can be beneficial to administer a vitamin K antagonist (such as warfarin, dose adjusted to achieve a target international normalized ratio [INR] of 2.5 [range 2.0 to 3.0]) for prevention of thromboembolic ischemic events.   | Class IIa | C       |
| (5) | For patients with atherosclerosis of the extracranial carotid or vertebral arteries in whom aspirin is contraindicated by factors other than active bleeding, including allergy, either clopidogrel (75 mg daily) or ticlopidine (250 mg twice daily) is a reasonable alternative.   | Class IIa | C       |
| (6) | Full-intensity parenteral anticoagulation with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparinoids is not recommended for patients with extracranial cerebrovascular atherosclerosis who develop transient cerebral ischemia or acute ischemic stroke.  | Class III | B       |
| (7) | Administration of clopidogrel in combination with aspirin is not recommended within 3 months after stroke or TIA.  | Class III | B       |

**8. Recommendations for Selection of Patients for Carotid Revascularization (Recommendations for revascularization in this section assume that operators are experienced, having successfully performed the procedures in >20 cases with proper technique and a low complication rate based on independent neurological evaluation before and after each procedure)**

(1)	Patients at average or low surgical risk who experience nondisabling ischemic stroke (nondisabling stroke is defined by a residual deficit associated with a score <2 according to the Modified Rankin Scale) or transient cerebral ischemic symptoms, including hemispheric events or amaurosis fugax, within 6 months (symptomatic patients) should undergo CEA if the diameter of the lumen of the ipsilateral internal carotid artery is reduced more than 70% (the degree of stenosis is based on catheter-based or noninvasive vascular imaging compared with the distal arterial lumen or velocity measurements by duplex ultrasonography) as documented by noninvasive imaging (Level of Evidence: A) or more than 50% as documented by catheter angiography (Level of Evidence: B) and the anticipated rate of perioperative stroke or mortality is less than 6%.	Class I	A and B
(2)	CAS is indicated as an alternative to CEA for symptomatic patients at average or low risk of complications associated with endovascular intervention when the diameter of the lumen of the internal carotid artery is reduced by more than 70% as documented by noninvasive imaging or more than 50% as documented by catheter angiography and the anticipated rate of periprocedural stroke or mortality is less than 6%.	Class I	B
(3)	Selection of asymptomatic patients for carotid revascularization should be guided by an assessment of comorbid conditions, life expectancy, and other individual factors and should include a thorough discussion of the risks and benefits of the procedure with an understanding of patient preferences.	Class I	C
(4)	It is reasonable to perform CEA in asymptomatic patients who have more than 70% stenosis of the internal carotid artery if the risk of perioperative stroke, MI, and death is low.	Class IIa	A
(5)	It is reasonable to choose CEA over CAS when revascularization is indicated in older patients, particularly when arterial pathoanatomy is unfavorable for endovascular intervention	Class IIa	B
(6)	It is reasonable to choose CAS over CEA when revascularization is indicated in patients with neck anatomy unfavorable for arterial surgery (Conditions that produce unfavorable neck anatomy include but are not limited to arterial stenosis distal to the second cervical vertebra or proximal (intrathoracic) arterial stenosis, previous ipsilateral CEA, contralateral vocal cord paralysis, open tracheostomy, radical surgery, and irradiation).	Class IIa	B
(7)	When revascularization is indicated for patients with TIA or stroke and there are no contraindications to early revascularization, intervention within 2 weeks of the index event is reasonable rather than delaying surgery.	Class IIa	B
(8)	Prophylactic CAS might be considered in highly selected patients with asymptomatic carotid stenosis (minimum 60% by angiography, 70% by validated Doppler ultrasound), but its effectiveness compared with medical therapy alone in this situation is not well established.	Class IIb	B
(9)	In symptomatic or asymptomatic patients at high risk of complications for carotid revascularization by either CEA or CAS because of comorbidities, the effectiveness of revascularization versus medical therapy alone is not well established (Comorbidities that increase the risk of revascularization include but are not limited to age >80 years, New York Heart Association class III or IV heart failure, left ventricular ejection fraction <30%, class III or IV, angina pectoris, left main or multivessel coronary artery disease, need for cardiac surgery within 30 days, MI within 4 weeks, and severe chronic lung disease).	Class IIb	B
(10)	In symptomatic or asymptomatic patients at high risk of complications for carotid revascularization by either CEA or CAS because of comorbidities, the effectiveness of revascularization versus medical therapy alone is not well established (Comorbidities that increase the risk	Class III	A

of revascularization include but are not limited to age >80 years, New York Heart Association class III or IV heart failure, left ventricular ejection fraction <30%, class III or IV, angina pectoris, left main or multivessel coronary artery disease, need for cardiac surgery within 30 days, MI within 4 weeks, and severe chronic lung disease).

- |      |   |           |   |
|------|---|-----------|---|
| (11) | Carotid revascularization is not recommended for patients with chronic total occlusion of the targeted carotid artery.  | Class III | C |
| (12) | Carotid revascularization is not recommended for patients with severe disability caused by cerebral infarction that precludes preservation of useful function (In this context, severe disability refers generally to a Modified Rankin Scale of $\geq 3$ , but individual assessment is required, and intervention may be appropriate in selected patients with considerable disability when a worse outcome is projected with continued medical therapy alone). | Class III | C |

### 9. Recommendations for Periprocedural Management of Patients Undergoing Carotid Endarterectomy

- |     |   |           |   |
|-----|---|-----------|---|
| (1) | Aspirin (81 to 325 mg daily) is recommended before CEA and may be continued indefinitely postoperatively.   | Class I   | A |
| (2) | Beyond the first month after CEA, aspirin (75 to 325 mg daily), clopidogrel (75 mg daily), or the combination of low-dose aspirin plus extended-release dipyridamole (25 and 200 mg twice daily, respectively) should be administered for long-term prophylaxis against ischemic cardiovascular events.   | Class I   | B |
| (3) | Administration of antihypertensive medication is recommended as needed to control blood pressure before and after CEA.  | Class I   | C |
| (4) | The findings on clinical neurological examination should be documented within 24 hours before and after CEA.  | Class I   | C |
| (5) | Patch angioplasty can be beneficial for closure of the arteriotomy after CEA.   | Class IIa | B |
| (6) | Administration of statin lipid-lowering medication for prevention of ischemic events is reasonable for patients who have undergone CEA irrespective of serum lipid levels, although the optimum agent and dose and the efficacy for prevention of restenosis have not been established.   | Class IIa | B |
| (7) | Noninvasive imaging of the extracranial carotid arteries is reasonable 1 month, 6 months, and annually after CEA to assess patency and exclude the development of new or contralateral lesions. Once stability has been established over an extended period, surveillance at longer intervals may be appropriate. Termination of surveillance is reasonable when the patient is no longer a candidate for intervention. | Class IIa | C |

### 10. Recommendations for Management of Patients Undergoing Carotid Artery Stenting

- |     |   |           |   |
|-----|---|-----------|---|
| (1) | Before and for a minimum of 30 days after CAS, dual-antiplatelet therapy with aspirin (81 to 325 mg daily) plus clopidogrel (75 mg daily) is recommended. For patients intolerant of clopidogrel, ticlopidine (250 mg twice daily) may be substituted.  | Class I   | C |
| (2) | Administration of antihypertensive medication is recommended to control blood pressure before and after CAS.  | Class I   | C |
| (3) | The findings on clinical neurological examination should be documented within 24 hours before and after CAS.  | Class I   | C |
| (4) | Embolic protection device (EPD) deployment during CAS can be beneficial to reduce the risk of stroke when the risk of vascular injury is low.   | Class IIa | C |
| (5) | Noninvasive imaging of the extracranial carotid arteries is reasonable 1 month, 6 months, and annually after revascularization to assess patency and exclude the development of new or contralateral lesions. Once stability has been established over an extended period, surveillance at extended intervals may be appropriate. Termination of surveillance is reasonable when the patient is no longer a candidate for | Class IIa | C |

intervention

<b>11. Recommendations for Management of Patients Experiencing Restenosis After Carotid Endarterectomy or Stenting</b>		
(1)	In patients with symptomatic cerebral ischemia and recurrent carotid stenosis due to intimal hyperplasia or atherosclerosis, it is reasonable to repeat CEA or perform CAS using the same criteria as recommended for initial revascularization. (LoE C)	Class IIa C
(2)	Reoperative CEA or CAS after initial revascularization is reasonable when duplex ultrasound and another confirmatory imaging method identify rapidly progressive restenosis that indicates a threat of complete occlusion.	Class IIa C
(3)	In asymptomatic patients who develop recurrent carotid stenosis due to intimal hyperplasia or atherosclerosis, reoperative CEA or CAS may be considered using the same criteria as recommended for initial revascularization.	Class IIb C
(4)	Reoperative CEA or CAS should not be performed in asymptomatic patients with less than 70% carotid stenosis that has remained stable over time.	Class III C
<b>12. Recommendations for Carotid Artery Evaluation and Revascularization Before Cardiac Surgery</b>		
(1)	Carotid duplex ultrasound screening is reasonable before elective coronary artery bypass graft (CABG) surgery in patients older than 65 years of age and in those with left main coronary stenosis, PAD, a history of cigarette smoking, a history of stroke or TIA, or carotid bruit.	Class IIa C
(2)	Carotid revascularization by CEA or CAS with embolic protection before or concurrent with myocardial revascularization surgery is reasonable in patients with greater than 80% carotid stenosis who have experienced ipsilateral retinal or hemispheric cerebral ischemic symptoms within 6 months.	Class IIa C
(3)	In patients with asymptomatic carotid stenosis, even if severe, the safety and efficacy of carotid revascularization before or concurrent with myocardial revascularization are not well established.	Class IIb C
<b>13. Recommendations for Management of Patients With Fibromuscular Dysplasia (FMD) of the Extracranial Carotid Arteries</b>		
(1)	Annual noninvasive imaging of the carotid arteries is reasonable initially for patients with fibromuscular dysplasia (FMD) to detect changes in the extent or severity of disease, although the effect on outcomes is unclear. Studies may be repeated less frequently once stability has been confirmed.	Class IIa C
(2)	Administration of platelet-inhibitor medication can be beneficial in patients with FMD of the carotid arteries to prevent thromboembolism, but the optimum drug and dosing regimen have not been established.	Class IIa C
(3)	Carotid angioplasty with or without stenting is reasonable for patients with retinal or hemispheric cerebral ischemic symptoms related to FMD of the ipsilateral carotid artery, but comparative data addressing these methods of revascularization are not available.	Class IIa C
(4)	Revascularization is not recommended for patients with asymptomatic FMD of a carotid artery, regardless of the severity of stenosis.	Class III C
<b>14. Recommendations for Management of Patients With Cervical Artery Dissection</b>		

---

(1)	Contrast-enhanced CTA, MRA, and catheter-based contrast angiography are useful for diagnosis of cervical artery dissection.	Class I	C
(2)	For patients with symptomatic cervical artery dissection, anticoagulation with intravenous heparin (dose-adjusted to prolong the partial thromboplastin time to 1.5 to 2.0 times the control value) followed by warfarin dose-adjusted to achieve a target INR of 2.5 [range 2.0 to 3.0]), low-molecular-weight heparin (in the dose recommended for treatment of venous thromboembolism with the selected agent) followed by warfarin dose-adjusted to achieve a target INR of 2.5 [range 2.0 to 3.0]), or oral anticoagulation without antecedent heparin can be beneficial for 3 to 6 months, followed by antiplatelet therapy with aspirin (81 to 325 mg daily) or clopidogrel (75 mg daily).	Class IIa	C
(3)	Carotid angioplasty and stenting might be considered when ischemic neurological symptoms have not responded to antithrombotic therapy after acute carotid dissection.	Class IIb	C
(4)	The safety and effectiveness of pharmacological therapy with a beta-adrenergic antagonist, angiotensin inhibitor, or nondihydropyridine calcium channel antagonist (verapamil or diltiazem) to lower blood pressure to the normal range and reduce arterial wall stress are not well established.	Class IIb	C

---

**Tabelle 11: Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association 2011<sup>40</sup>**

<b>Grades of recommendations:</b>		
<b>CLASS I:</b> <i>benefit &gt;&gt;&gt; risk.</i> Procedure/ Treatment <b>SHOULD</b> be performed/ administered		
<b>CLASS IIa:</b> <i>benefit &gt;&gt; risk, additional studies with focused objectives needed.</i> <b>IT IS REASONABLE</b> to perform procedure/ administer treatment		
<b>CLASS IIb:</b> <i>benefit ≥ risk, additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful.</i> Procedure/treatment <b>MAY BE CONSIDERED</b>		
<b>CLASS III:</b> <i>risk ≥ benefit.</i> Procedure/ Treatment should <b>NOT</b> be performed/ administered <b>SINCE IT IS NOT HELPFUL AND MAY BE HARMFUL</b>		
<b>Level of Evidence</b>		
<b>Level A:</b> Multiple populations evaluated, multiple RCTs or meta-analyses		
<b>Level B:</b> limited populations evaluated, single RCT or non-randomized studies		
<b>Level C:</b> very limited populations evaluated, only consensus opinions of experts, case studies, or standard of care		
<b>Empfehlungen</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
(1) Patients with asymptomatic carotid artery stenosis should be screened for other treatable risk factors for stroke with institution of appropriate lifestyle changes and medical therapy	Class I	C
(2) Selection of asymptomatic patients for carotid revascularization should be guided by an assessment of comorbid conditions and life expectancy, as well as other individual factors, and should include a thorough discussion of the risks and benefits of the procedure with an understanding of patient preferences	Class I	C
(3) The use of aspirin in conjunction with CEA is recommended unless contraindicated because aspirin was used in all of the cited trials of CEA as an antiplatelet drug.	Class I	C
(4) Prophylactic CEA performed with <3% morbidity and mortality can be useful in highly selected patients with an asymptomatic carotid stenosis (minimum 60% by angiography, 70% by validated Doppler ultrasound). It should be noted that the benefit of surgery may now be lower than anticipated based on randomized trial results, and the cited 3% threshold for complication rates may be high because of interim advances in medical therapy.	Class IIa	A
(5) Prophylactic carotid artery stenting might be considered in highly selected patients with an asymptomatic carotid stenosis (>60% on angiography, >70% on validated Doppler ultrasonography, or >80% on computed tomographic angiography or MRA if the stenosis on ultrasonography was 50% to 69%). The advantage of revascularization over current medical therapy alone is not well established.	Class IIb	B
(6) The usefulness of CAS as an alternative to CEA in asymptomatic patients at high risk for the surgical procedure is uncertain.	Class IIb	C
(7) Population screening for asymptomatic carotid artery stenosis is not recommended.	Class III	B

**Tabelle 12: Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association 2011<sup>162</sup>**

<b>Grades of recommendations</b>		
<b>CLASS I:</b> benefit >>> risk. Procedure/ Treatment <b>SHOULD</b> be performed/ administered		
<b>CLASS IIa:</b> benefit >> risk, additional studies with focused objectives needed. <b>IT IS REASONABLE</b> to perform procedure/ administer treatment		
<b>CLASS IIb:</b> benefit > risk, additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful. Procedure/treatment <b>MAY BE CONSIDERED</b>		
<b>CLASS III:</b> risk > benefit. Procedure/ Treatment should <b>NOT</b> be performed/ administered <b>SINCE IT IS NOT HELPFUL AND MAY BE HARMFUL</b>		
<b>Level of Evidence</b>		
<b>Level A:</b> Multiple populations evaluated, multiple RCTs or meta-analyses		
<b>Level B:</b> limited populations evaluated, single RCT or non-randomized studies		
<b>Level C:</b> very limited populations evaluated, only consensus opinions of experts, case studies, or standard of care		
<b>Empfehlungen</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
(1) For patients with recent TIA or ischemic stroke within the past 6 months and ipsilateral severe (70% to 99%) carotid artery stenosis, CEA is recommended if the perioperative morbidity and mortality risk is estimated to be <6%	Class I	A
(2) For patients with recent TIA or ischemic stroke and ipsilateral moderate (50% to 69%) carotid stenosis, CEA is recommended depending on patient-specific factors, such as age, sex, and comorbidities, if the perioperative morbidity and mortality risk is estimated to be <6%	Class I	B
(3) CAS is indicated as an alternative to CEA for symptomatic patients at average or low risk of complications associated with endovascular intervention when the diameter of the lumen of the internal carotid artery is reduced by >70% by noninvasive imaging or >50% by catheter angiography	Class I	B
(4) Optimal medical therapy, which should include antiplatelet therapy, statin therapy, and risk factor modification, is recommended for all patients with carotid artery stenosis and a TIA or stroke as outlined elsewhere in this guideline	Class I	B
(5) When CEA is indicated for patients with TIA or stroke, surgery within 2 weeks is reasonable rather than delaying surgery if there are no contraindications to early revascularization	Class IIa	B
(6) CAS in the above setting is reasonable when performed by operators with established periprocedural morbidity and mortality rates of 4% to 6%, similar to those observed in trials of CEA and CAS	Class IIa	B
(7) Among patients with symptomatic severe stenosis (>70%) in whom the stenosis is difficult to access surgically, medical conditions are present that greatly increase the risk for surgery, or when other specific circumstances exist, such as radiation-induced stenosis or restenosis after CEA, CAS may be considered	Class IIb	B
(8) For patients with symptomatic extracranial carotid occlusion, EC/IC bypass surgery is not routinely recommended	Class III	A

**Tabelle 13: ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries 2011<sup>41</sup>****Empfehlungsgrade**

**CLASS I:** Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective. ("is recommended/indicated")

**CLASS II:** Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.

**CLASS IIa:** Weight of evidence/ opinion is in favour of usefulness/efficacy ("should be considered")

**CLASS IIb:** Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion ("may be considered")

**CLASS III:** Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful ("is not recommended")

**Evidenzlevel A-C**

**Level A:** Data derived from multiple RCTs or metaanalyses

**Level B:** data derived from a single RCT or large non-randomized studies

**Level C:** consensus of opinions of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries

<b>Empfehlungen</b>		<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
(1)	Duplex ultrasonography, computed tomography angiography and/or magnetic resonance angiography are indicated to evaluate carotid artery stenosis.	Class I	A
(2)	All patients with asymptomatic carotid artery stenosis should be treated with long-term antiplatelet therapy.	Class I	B
(3)	All patients with asymptomatic carotid artery stenosis should be treated with long-term statin therapy.	Class I	C
(4)	In asymptomatic patients with carotid artery stenosis >60% CEA should be considered as long as the perioperative stroke and death rate for procedures performed by the surgical team is <3% and the patient's life expectancy exceeds 5 years.	Class IIa	A
(5)	In asymptomatic patients with an indication for carotid revascularization, CAS may be considered as an alternative to CEA in high-volume centres with documented death or stroke rate <3%	Class IIb	B
(6)	All patients with symptomatic carotid artery stenosis receive long-term antiplatelet therapy.	Class I	A
(7)	All patients with symptomatic carotid artery stenosis receive long-term statin therapy.	Class I	B
(8)	In patients with symptomatic 70-99% stenosis of the internal carotid artery, CEA is recommended for the prevention of recurrent stroke	Class I	A
(9)	In symptomatic patients with indications for revascularization, the procedure should be performed as soon as possible optimally within 2 weeks of the onset of symptoms.	Class I	B
(10)	Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel is recommended for patients undergoing CAS.	Class I	B
(11)	In patients with symptomatic 50-69% stenosis of the internal carotid artery, carotid artery, CEA should be considered for recurrent stroke prevention, depending on patient-specific factors	Class IIa	A

- |      |   |           |   |
|------|---|-----------|---|
| (12) | In symptomatic patients at high surgical risk requiring revascularization, CAS should be considered as an alternative to CEA.   | Class IIa | B |
| (13) | In symptomatic patients requiring carotid revascularization, CAS may be considered as an alternative to CEA in high-volume centres with documented death or stroke rate <6% | Class IIb | B |
| (14) | The use of embolic protection devices (EPD) may be considered in patients undergoing CAS.   | Class IIB | B |

#### **Recommendations for carotid artery revascularization in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG)**

- |     |  |           |   |
|-----|--|-----------|---|
| (1) | In patients undergoing CABG, DUS scanning is recommended in patients with a history of cerebrovascular disease, carotid bruit, age $\geq 70$ years, multivessel CAD, or LEAD (lower extremity artery disease).         | Class I   | B |
| (2) | The indication for carotid revascularization should be individualized after discussion by a multidisciplinary team including a neurologist.  | Class I   | C |
| (3) | If carotid revascularization is indicated, the timing of the carotid and coronary interventions should be decided according to the clinical presentation, level of emergency, and severity of carotid disease and CAD. | Class I   | C |
| (4) | Screening for carotid stenosis is not indicated in patients with unstable CAD requiring emergent CABG with no recent stroke/TIA.   | Class III | B |

#### **In patients undergoing CABG, with a <6-month history of TIA/stroke and corresponding carotid artery disease**

- |     |  |           |   |
|-----|--|-----------|---|
| (5) | Carotid revascularization is recommended in 70–99% carotid stenosis  | Class I   | C |
| (6) | Carotid revascularization may be considered in 50–69% carotid stenosis, depending on patient-specific factors and clinical presentation. | Class IIb | C |
| (7) | Carotid revascularization is not recommended if the carotid stenosis is <50%.  | Class III | C |

#### **In patients undergoing CABG with no history of TIA/stroke within 6 months**

- |     |   |           |   |
|-----|---|-----------|---|
| (8) | Carotid revascularization may be considered in men with bilateral 70–99% carotid stenosis or 70–99% carotid stenosis and a contralateral occlusion. | Class IIB | C |
| (9) | Carotid revascularization may be considered in men with 70–99% carotid stenosis and ipsilateral previous silent cerebral infarction                 | Class IB  | C |

**Tabelle 14: Empfehlungen der Society for Vascular Surgery (SVS, USA; Kanada) 2011<sup>42</sup> (update der Leitlinie aus 2008<sup>137</sup>)**

GRADE scheme of recommendation: GRADE 1: "we recommend", GRADE 2: "we suggest"		
Level of evidence: A high, B moderate, C low		
1. Recommendations for the use of carotid bifurcation imaging	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
(1) Imaging of the cervical carotid artery is recommended in all patients with symptoms of carotid territory ischemia. This recommendation is based on the significant incidence of clinically relevant carotid stenosis in this patient group and the efficacy of carotid endarterectomy (CEA) for clinically significant lesions in reducing overall stroke	Grade 1	A
(2) Imaging should be strongly considered for patients who present with amaurosis fugax, evidence of retinal artery embolization on fundoscopic examination, or asymptomatic cerebral infarction and are candidates for CEA. This recommendation is based on the intermediate stroke risk in this group of patients and the efficacy of CEA in reducing risk of subsequent stroke	Grade 1	A
(3) Routine screening is not recommended to detect clinically asymptomatic carotid stenosis in the general population. Screening is not recommended for presence of a neck bruit alone without other risk factors. This recommendation is based on the low prevalence of disease in the population at large, including those with neck bruits, as well as the potential harm of indiscriminate application of carotid bifurcation intervention to a large number of asymptomatic individuals	Grade 1	A
(4) Screening for asymptomatic clinically significant carotid bifurcation stenosis should be considered in certain groups of patients with multiple risk factors that increase the incidence of disease as long as the patients are fit for and willing to consider carotid intervention if a significant stenosis is discovered. The presence of a carotid bruit in these patients increases the likelihood of a significant stenosis. Such groups of patients include: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients with evidence of clinically significant peripheral vascular disease regardless of age.</li> <li>▪ Patients 65 years or older with a history of one or more of the following atherosclerotic risk factors: coronary artery disease, smoking, or hypercholesterolemia. In general, the more risk factors present, the higher the yield of screening should be expected.</li> </ul>	Grade 1	B
(5) Carotid screening may be considered in patients prior to coronary artery bypass. This is most likely to be fruitful if the patients are greater than 65, have left main disease or a history of peripheral vascular disease. The strongest indication for screening these patients from the data available is to identify patients at high risk for perioperative stroke.	Grade 2	B
(6) Carotid screening is not recommended for patients with abdominal aortic aneurysm who do not fit into one of the above categories	Grade 2	B
(7) Carotid screening is not recommended for asymptomatic patients who have undergone prior head and neck radiation. While the incidence of disease is increased in this group of patients, the utility of intervention in the absence of neurologic symptoms has not been clearly established.	Grade 2	B
2. Recommendations for selection of carotid imaging modalities	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
(1) Carotid duplex ultrasound in an accredited vascular laboratory is the initial diagnostic imaging of choice for evaluating the severity of stenosis in both symptomatic and asymptomatic patients. Under these conditions unequivocal identification of stenosis of 50% to 99% in neurologically symptomatic patients or 70% to 99% in asymptomatic patients is sufficient to make a decision regarding intervention	Grade 1	A
(2) Carotid duplex ultrasound (CDUS) in an accredited vascular laboratory is the imaging modality of choice to screen asymptomatic populations at	Grade 1	B

	high risk		
(3)	When CDUS is nondiagnostic, or suggests stenosis of intermediate severity (50%-69%) in an asymptomatic patient, additional imaging with magnetic resonance angiography (MRA), computed tomographic angiography (CTA), or digital subtraction angiography (DSA) is required prior to embarking on any intervention	Grade 1	B
(4)	When evaluation of the vessels proximal or distal to the cervical carotid arteries is needed for diagnosis or to plan therapy, imaging in addition to CDUS (either CTA, MRA, or catheter angiography) is indicated. CTA is preferable to magnetic resonance imaging/MRA for delineating calcium. When there is discordance between two minimally invasive imaging studies (CDUS, MRA, CTA), DSA is indicated to resolve conflicting results. DSA is generally reserved for situations where there is inconclusive evidence of stenosis on less invasive studies or when CAS is planned).	Grade 1	B
(5)	A postoperative duplex ultrasound, within 30 days, is recommended to assess the status of the endarterectomized vessel. In patients with 50% or greater stenosis on this study, further follow-up imaging to assess progression or resolution is indicated. In patients with a normal duplex and primary closure of the endarterectomy site, ongoing imaging is recommended to identify recurrent stenosis. In patients with a normal duplex ultrasound after patch or eversion endarterectomy, further imaging of the endarterectomized vessel may be indicated if the patient has multiple risk factors for progression of atherosclerosis. There are insufficient data to make recommendations on imaging after CAS. While the data in this area are not robust concerning intervals for follow-up imaging, the committee was unanimous in this recommendation, recognizing that follow-up duplex ultrasound carries little risk.	Grade 2	C
(6)	Imaging after CAS or CEA is indicated to follow contralateral disease progression in patients with contralateral stenosis $\geq 50\%$ . In patients with multiple risk factors for vascular disease, follow-up duplex may be indicated with lesser degrees of stenosis. The likelihood of disease progression is related to the initial severity of stenosis (While the data in this area are not robust concerning intervals for follow-up imaging, the committee was unanimous in this recommendation, recognizing that follow up duplex ultrasound carries little risk.	Grade 2	C

<b>3. Recommendations for medical management of patients with carotid atherosclerosis</b>		<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
(1)	In patients with carotid artery stenosis, regardless of whether or not intervention is planned, treatment of hypertension, hypercholesterolemia, and efforts at smoking cessation are recommended to reduce overall cardiovascular risk and risk of stroke. Targets are those defined by the National Cholesterol Education Program guidelines	Grade 1	A
(2)	Aggressive treatment of hypertension in the setting of acute stroke is not recommended, however, treatment of hypertension after this period has passed is associated with reduced risk of subsequent stroke. The target parameters are not well defined	Grade 1	C
(3)	Treatment of diabetes with the goal of tight glucose control has not been shown to reduce stroke risk, or decrease complication rates after CEA, and is not recommended for these purposes	Grade 2	A
(4)	Anticoagulation is not recommended for the treatment of transient ischemic attack or acute stroke unless there is evidence of a cardioembolic source	Grade 1	B
(5)	Antiplatelet therapy in asymptomatic patients with carotid atherosclerosis is recommended to reduce overall cardiovascular morbidity although it has not been shown to be effective in the primary prevention of stroke	Grade 1	A
(6)	Antiplatelet therapy is recommended for secondary stroke prevention: aspirin, aspirin combined with dipyridamole and clopidogrel are all effective. Clopidogrel combined with aspirin is not more effective than either drug alone	Grade 1	B
(7)	Perioperative medical management of patients undergoing carotid revascularization should include blood pressure control (140/80), beta	Grade 1	B

	blockade (HR 60-80), and statin therapy (LDL100mg/dl)		
(8)	Perioperative antithrombotic therapy for CEA should include aspirin, (81-325 mg) (Grade 1, level of evidence A). The use of clopidogrel in the perioperative period should be decided on a case by case basis	Grade 1	A
		Grade 2	B
(9)	Perioperative antithrombotic management of CAS patients should include dual antiplatelet therapy with aspirin and either ticlopidine or clopidogrel. Dual antiplatelet therapy should be initiated at least 3 days prior to CAS and continued for 1 month and aspirin therapy should be continued indefinitely	Grade 1	C

4.	Recommendations regarding CEA and CAS technique	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
----	---	-----------------	--------------

(1)	Patch angioplasty or eversion endarterectomy is recommended over primary closure to reduce the early and late complications of CEA	Grade 1	A
(2)	Use of an embolic protection device (proximal or distal occlusion, distal filter) is recommended during CAS to reduce the risk of cerebral embolization	Grade 1	B

5.	Recommendations for selecting therapy	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
----	---------------------------------------	-----------------	--------------

(1)	For neurologically symptomatic patients with stenosis 50% or asymptomatic patients with stenosis <60% diameter reduction optimal medical therapy is indicated. There are no data to support either CAS or CEA in this patient group	Grade 1	B
(2)	In the majority of patients with carotid stenosis who are candidates for intervention, CEA is preferred to CAS for reduction of all cause stroke and periprocedural mortality (Data from CREST suggest that patients <70 years of age may be better treated by CAS. These data need further confirmation.	Grade 1	B
(3)	Neurologically asymptomatic patients with equal or >60% diameter stenosis, should be considered for CEA for reduction of long-term risk of stroke provided the patient has a 3- to 5-year life expectancy and perioperative stroke/death rates can be equal to or <3%	Grade 1	A
(4)	CEA is preferred over CAS in patients >70 years of age, with long (15 mm) lesions, preocclusive stenosis, or lipid-rich plaques that can be completely removed safely by a cervical incision in patients who have a virgin, non-radiated neck	Grade 1	A
(5)	CAS is preferred over CEA in symptomatic patients with $\geq$ 50% stenosis and prior ipsilateral operation, tracheal stoma, external beam irradiation resulting in fibrosis of the tissues of the ipsilateral neck, or prior cranial nerve injury and lesions that extend proximal to the clavicle or distal to the C2 vertebral body	Grade 2	B
(6)	CAS is preferred over CEA in symptomatic patients with $\geq$ 50% stenosis and severe uncorrectable CAD, CHF, or COPD. In making this a grade 2 recommendation, the committee recognized the difficulty in clearly defining this group of individuals, both in terms of symptomatology and risk assessment and acknowledged the potential increased role of aggressive medical management as primary therapy in this high risk group.	Grade 2	C
(7)	Neurologically asymptomatic patients deemed "high risk" for CEA should be considered for primary medical management. CEA can be considered in these patients only with evidence that perioperative morbidity and mortality is <3%. CAS should not be performed in these patients except as part of an ongoing clinical trial	Grade 1	B
(8)	There are insufficient data to recommend CAS as primary therapy for neurologically asymptomatic patients with 70% to 99% diameter stenosis. Data from CREST suggest that in properly selected asymptomatic patients, CAS is equivalent to CEA in the hands of experienced interventional-	Grade 2	B

ists. Operators and institutions performing CAS must exhibit expertise sufficient to meet the previously established American Heart Association guidelines for treatment of patients with asymptomatic carotid stenosis. Specifically, the combined stroke and death rate must be below 3% to ensure benefit for the patient

<b>6.</b>	<b>Unusual conditions associated with carotid stenosis: Recommendations for management of acute neurologic syndromes</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
(1)	Patients who present within 6 hours of the onset of stroke should be considered for acute intervention to reduce the ultimate neurologic deficit. Interventions may include local or systemic thrombolysis. The role of endoluminal mechanical lysis or extraction remains to be defined.	Grade 1	A
(2)	Patients who present with fixed neurologic deficit of more than 6 hours duration should be considered for CEA once their condition has been stabilized. CEA should be performed within 2 weeks of the neurologic event	Grade 1	B
(3)	Patients who present with repetitive (crescendo) episodes of transient cerebral ischemia unresponsive to antiplatelet therapy should be considered for urgent CEA. The risk of intervention is increased over elective surgery for neurologic symptoms, but not as much as for patients with stroke in evolution. CEA is preferred to CAS in these patients based on the presumptive increased embolic potential of bifurcation plaque in this clinical situation	Grade 1	C
(4)	For acute stroke after CEA, emergent imaging (ultrasound or fast CTA) is indicated to evaluate the endarterectomy site. When imaging suggests thrombosis, is indeterminate or not available, immediate operative re-exploration is indicated	Grade 1	B
(5)	When the endarterectomy site is patent, other modalities such as CT and angiography should be used to better identify the cause of the stroke. If CT excludes intracranial hemorrhage, anticoagulation is reasonable until a definitive decision regarding the appropriate diagnosis and therapy can be made. While the committee acknowledged the lack of robust data in this small group of patients, it was unanimous in its endorsement of this recommendation based on the data available and the low likelihood that new data would emerge in the near future.	Grade 2	C
(6)	No firm recommendations can be made on treatment of stent thrombosis associated with CAS. It is reasonable to attempt to restore patency by use of chemical lysis or clot extraction While the committee acknowledged the lack of robust data in this small group of patients, it was unanimous in its endorsement of this recommendation based on the data available and the low likelihood that new data would emerge in the near future.	Grade 2	C
<b>7.</b>	<b>Unusual conditions associated with carotid stenosis: Recommendations for management of symptomatic internal carotid occlusion</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
(1)	Patients with known internal carotid occlusion and persistent ipsilateral neurologic symptoms can be treated by endarterectomy of the common and external carotid artery with transection and ligation of the internal carotid origin. The addition of oral anticoagulation is likely to reduce the rate of recurrent stroke	Grade 1	C
<b>8.</b>	<b>Unusual conditions associated with carotid stenosis: Recommendations for management of carotid dissection</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
(1)	Patients with carotid dissection should be initially treated with antithrombotic therapy (antiplatelet agents or anticoagulation)	Grade 1	C
(2)	Patients who remain symptomatic on medical therapy may be considered for intervention. While there are insufficient data to make firm recommendations, the committee unanimously felt that balloon angioplasty and stenting is currently preferred over open surgery after failed medical management	Grade 2	C

9.	Unusual conditions associated with carotid stenosis: Recommendations for management of combined carotid and coronary disease	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
(1)	Patients with symptomatic carotid stenosis will benefit from carotid endarterectomy prior to or concomitant with coronary artery bypass graft. The timing of the intervention depends on clinical presentation and institutional experience	Grade 1	B
(2)	Patients with severe bilateral asymptomatic carotid stenosis (including stenosis and contralateral occlusion) should be considered for carotid endarterectomy prior to or concomitant with coronary artery bypass graft	Grade 2	B

**Tabelle 15: Australia: Clinical guidelines for stroke management 2010<sup>43</sup>****Empfehlungsgrade und Evidenzlevel**

**A:** body of evidence can be trusted to guide practice

**B:** body of evidence can be trusted to guide practice in most situations

**C:** body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application

**D:** body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

**Good practice point (GCP):** recommended best practice based on clinical experience and expert opinion

**Empfehlungen****Empfehlungsgrad**

(1)	CEA can be undertaken in highly selected..... asymptomatic carotid stenosis >60% (NASCET criteria) only if it can be performed by a specialist surgeon with very low rates (<3%) of perioperative mortality/morbidity.	Grade A
(2)	CEA is NOT recommended for those with ..... asymptomatic stenosis <60% (NASCET criteria).	Grade A
(3)	Carotid stenting should NOT routinely be undertaken for patients with stenosis.	Grade A
(4)	CEA should be undertaken in patients with nondisabling carotid artery territory ischaemic stroke or TIA with ipsilateral carotid stenosis measured at 70-99% (NASCET criteria) only if it can be performed by a specialist surgeon with low rates (<6%) of perioperative mortality/morbidity.	Grade A
(5)	CEA can be undertaken in highly selected ischaemic stroke or TIA patients (considering age, gender and comorbidities) with symptomatic carotid stenosis of 50-60% (NASCET criteria) or asymptomatic carotid stenosis >60% (NASCET criteria) only if it can be performed by a specialist surgeon with very low rates (<3%) of perioperative mortality/morbidity.	Grade A
(6)	Eligible patients should undergo CEA as soon as possible after the event (ideally within 2 weeks).	Grade A
(7)	CEA is NOT recommended for those with symptomatic stenosis <50% (NASCET criteria) or asymptomatic stenosis <60% (NASCET criteria).	Grade A
(8)	CEA should only be performed by a specialist surgeon in centres where outcomes of carotid surgery are routinely audited.	Grade B

**Tabelle 16: European Stroke Association, ESO 2008/2009<sup>47</sup>****Empfehlungsgrade**

**A:** Established as useful/predictive or not useful/predictive for a diagnostic measure or established as effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention; requires at least one convincing Class I study or at least two consistent, convincing Class II studies.

**B:** Established as useful/predictive or not useful/predictive for a diagnostic measure or established as effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention; requires at least one convincing Class II study or overwhelming Class III evidence.

**C:** Established as useful/predictive or not useful/predictive for a diagnostic measure or established as effective, ineffective or harmful for a therapeutic intervention; requires at least two Class III studies.

**Good clinical practise (GCP):** Recommended best practice based on the experience of the guideline development group. Usually based on Class IV evidence indicating large clinical uncertainty, such GCP points can be useful for health workers.

**Level of Evidence**

**Class I:** An adequately powered RCT with masked outcome assessment in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective RCTs with masked outcome assessment in representative populations.

**Class II:** Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment or a RCT in a representative population that lacks one criterion for class I evidence

**Class III:** Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment or a RCT in a representative population that lacks one criterion for class I evidence.

**Class IV:** Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.

<b>Empfehlungen</b>		<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
(1)	Es wird empfohlen, dass Patienten vor und nach einer Karotis-Operation Aspirin einnehmen	A	Class I
(2)	Eine CEA wird für Patienten mit symptomatischen 70–99% <sup>NASCET</sup> Stenose empfohlen. Die CEA sollte nur in Zentren mit einer periprozeduralen Komplikationsrate (jedweder Schlaganfall oder Tod) von unter 6% durchgeführt werden	A	Class I
(3)	Die CEA von Stenosen von 50–69% <sup>NASCET</sup> sollte nur in Zentren mit einer periprozeduralen Komplikationsrate (jedweder Schlaganfall und Tod) von unter 3% durchgeführt werden	A	Class I
(4)	Eine CEA wird nicht empfohlen für Stenosen unter 50% <sup>NASCET</sup>	A	Class I
(5)	Es wird empfohlen, Patienten vor, während und nach der CEA mit einem Thrombozytenaggregationshemmer zu behandeln	A	Class I
(6)	Eine perkutane Angioplastie mit oder ohne Stenting der Karotis (CAS) wird nur für einzelne Patienten empfohlen	A	Class I
(7)	Es wird empfohlen, dass die CEA sobald wie möglich nach dem Indexereignis durchgeführt wird, am besten innerhalb von 2 Wochen	B	Class II
(8)	Karotischirurgie für asymptomatische Individuen mit signifikanten Karotisstensen (NASCET 60-99%) wird nicht empfohlen, außer wenn ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht	C	Class I
(9)	Eine CEA kann bei Patienten mit einer Stenose von 50-69% <sup>NASCET</sup> indiziert sein; Männer mit kürzlich zurückliegenden hemisphärischen Symptomen profitierten am ehesten	C	Class III
(10)	Karotisangioplastie, mit oder ohne Stenting, wird für Individuen mit asymptomatischer Karotisstense nicht empfohlen	GCP	Class IV
(11)	CAS sollte beschränkt werden auf folgende Patientensubgruppen mit hochgradigen Stenosen: Kontraindikationen für eine CEA, Stenose an chirurgisch nicht erreichbarer Stelle, Restenose nach CEA, radiogene Stenose. Patienten sollten eine duale Plättchenhemmung aus Aspirin und Clopidogrel vor und für mindestens einen Monat nach der Intervention erhalten	GCP	Class IV

**Tabelle 17: European Society for Vascular Surgery ESVS 2009<sup>19</sup>****Grade of recommendations**

**A:** Based on the criterion of at least one RCT as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation

**B:** Based on well-conducted clinical studies but no good-quality RCTs on the topic of recommendation.

**C:** Based on evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. (i.e., no applicable studies of good quality)

**Empfehlungen****Empfehlungsgrad**

- |     |  |         |
|-----|--|---------|
| (1) | CEA can be recommended for asymptomatic men below 75 years with 70-99% stenosis if the risk associated with surgery is less than 3%  | Grade A |
| (2) | The operative treatment of carotid disease is absolutely indicated in symptomatic patients with >70% (NASCET) stenosis and probably with >50% (NASCET) stenosis. The perioperative stroke/death rate should be <6%. CEA is contraindicated for symptomatic patients with less than 50% stenosis. | Grade A |
| (3) | CEA should be performed within 2 weeks of the patient's last symptoms.   | Grade A |
| (4) | The available level I evidence suggests that for symptomatic patients, surgery is currently the best option.   | Grade A |
| (5) | Mid-term stroke prevention after successful CAS is similar to CEA  | Grade A |
| (6) | The benefit from CEA in asymptomatic women is significantly less than in men. CEA should therefore be considered only in younger, fit women  | Grade A |
| (7) | It is advisable to offer CAS in asymptomatic patients only in high-volume centres with documented low peri-procedural stroke and death rates or within well-conducted clinical trials  | Grade C |
| (8) | CAS should be offered to symptomatic patients, if they are at high risk for CEA, in high-volume centres with documented low periprocedural stroke and death rates or inside an RCT.  | Grade C |

**Critical issues**

- The benefit from CAS in asymptomatic patients with carotid artery stenosis is still to be demonstrated.
- The assumption that a patient can be treated with CAS when he has an indication to CEA (carotid stenosis >50% in symptomatics or 70% in asymptomatics) has not been validated.
- There is no randomized evidence on the specific threshold in the degree of stenosis over which there is an indication to CAS (neither in symptomatic nor asymptomatic patients).
- More evidence is required to establish the role of CAS in symptomatic CAD, both in the peri-procedural period as well as in the long term.

**Tabelle 18: National Clinical Guideline for Stroke, London, Royal College of Physicians 2008<sup>44</sup>****Consensus based recommendations**

- (1) A: Any patient with a carotid artery territory TIA or stroke but without severe disability should be considered for CEA, and if the patient agrees:
  - S/he should have a carotid duplex ultrasound performed urgently to estimate the degree of stenosis.
  - S/he should have a second urgent non-invasive imaging investigation (such as magnetic resonance angiography (MRA) or a second ultrasound) to confirm the degree of stenosis.
  - The confirmatory test should also be carried out urgently so as to avoid introducing delay.
- (2) B: CEA should be considered when carotid stenosis is measured at greater than:
  - 70% as measured using the ECST methods, or
  - 50% as measured using the NASCET methods.
- (3) C: Final decisions should be made on the basis of individualized risk estimates, particularly if patients are being considered for endarterectomy some weeks after their presenting symptoms.
- (4) D: Surgical CEA should
  - be undertaken in patients fit for surgery within two weeks of symptoms
  - only be undertaken by a specialist surgeon in centres where outcomes of CEA are routinely audited.
- (5) E: CAS should only be carried out in specialist centres where outcomes of these techniques are routinely audited and preferably as part of a randomised clinical trial.
- (6) F: People with carotid stenosis less than the criteria in B should not have surgical interventions (unless as part of a randomised trial).
- (7) G: All those with carotid stenosis should receive full medical preventative measures as detailed in this chapter, whether or not they receive surgical intervention

**Tabelle 19: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie 2008<sup>122</sup>****Empfehlungsstärke A-C**

**A:** Hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker Evidenz oder bei schwächerer Evidenz aufgrund besonders hoher Versorgungsrelevanz

**B:** Mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer Evidenz oder bei schwacher Evidenz mit hoher Versorgungsrelevanz oder bei starker Evidenz und Einschränkungen der Versorgungsrelevanz

**C:** Niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer Evidenz oder bei höherer Evidenz mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz

**Empfehlungen**

		<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzlevel</b>
(1)	Die Operation einer asymptomatischen Karotisstenose mit einem Stenosegrad von > 60% nach Doppler- oder Duplexsonographischen Kriterien reduziert signifikant das Schlaganfallrisiko. Dies gilt aber nur, wenn die kombinierte Mortalität und Morbidität des Eingriffs innerhalb von 30 Tagen unter 3 % liegen. Die Lebenserwartung sollte > 5 Jahre sein. Männer profitieren von dem Eingriff mehr als Frauen.	A	Keine Angabe
(2)	Bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen sollte eine Endarteriektomie (CEA) durchgeführt werden. Der Nutzen der OP nimmt mit dem Stenosegrad zwischen 70 und 95% zu. Die Operation sollte bei nicht behinderndem Schlaganfall möglichst rasch nach dem Indikatorereignis durchgeführt werden, da die Risikoreduktion für eine erneute zerebrale Ischämie (im Sinne der Schlaganfallprophylaxe) in den ersten Wochen besonders hoch ist.	A	Keine Angabe
(3)	Zur Diagnosesicherung der Karotisstenose sind neurosonologische Verfahren, MR- oder CT-Angiografie ausreichend ( <b>A</b> ). Eine DSA ist in der Regel nicht erforderlich (B).	A und B	Keine Angabe
(4)	Die CEA ist derzeit die Therapie der ersten Wahl bei hochgradigen symptomatischer Karotisstenosen (A). Die Karotisangioplastie mit Stenting (CAS) ist noch kein Routineverfahren. CAS hat im Vergleich zur operativen Therapie in Bezug auf das periprozedurale Risiko bei der Behandlung symptomatischer Karotisstenosen ein leicht erhöhtes Kurzzeitrisiko (30 Tage) (A). Die Verwendung von Protektionssystemen verringert die Komplikationsrate nicht (B). Die Komplikationsraten beider Verfahren variieren stark. Daher muss in die Therapieentscheidung die Komplikationsrate des jeweiligen Therapeuten einfließen. Bei Patienten über 65– 68 Jahren hat die CEA eine niedrigere Komplikationsrate als CAS. Die Langzeitergebnisse (2– 4 Jahre) bezüglich Schlaganfalls sind für beide Verfahren gleich. Die Restenoserate ist nach CAS höher.	A und B	Keine Angabe
(5)	Der Nutzen der Operation ist geringer bei einem Stenosegrad von 50– 70%, bei höchstgradigen/subtotalen Stenosen (sog. Pseudookklusionen), bei Frauen und wenn die Operation jenseits der 12. Woche nach dem Indexereignis durchgeführt wird.	B	Keine Angabe
(6)	Nach Einlage eines Stents wird die Gabe von Clopidogrel (75 mg) plus ASS (100 mg) für 1– 3 Monate empfohlen.	B	Keine Angabe
(7)	Der Nutzen der Operation ist ab einer Komplikationsrate > 6% nicht mehr vorhanden.		
(8)	Der Zeitraum zwischen Ereignis und Operation sollte mit Thrombozytenfunktionshemmern überbrückt werden. ASS soll vor, während und nach der Operation weiter gegeben werden (B). Clopidogrel sollte spätestens 5 Tage vor der Operation durch ASS ersetzt werden (C).	B und C	Keine Angabe
(9)	Angioplastie mit oder ohne Stenting wird zur Behandlung asymptomatischer Stenosen hirnversorgender Arterien nicht empfohlen	C	Keine Angabe

**Tabelle 20: Canadian Best Practise Recommendations for STROKE CARE 2008<sup>149</sup>****Alle Empfehlungen im Konsens unter Angabe des Evidenzlevel A-C**

Empfehlungen	Evidenzlevel
(1) CEA may be considered for selected patients with asymptomatic 60%–99% carotid stenosis. Patients should be less than 75 years old with a surgical risk of < 3%, a life expectancy of > 5 years and be evaluated by a physician with expertise in stroke management	Level A
(2) Patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke and ipsilateral 70%–99% internal carotid artery stenosis (measured on a catheter angiogram or by 2 concordant non-invasive imaging modalities) should be offered CEA within 2 weeks of the incident transient ischemic attack or stroke unless contraindicated	Level A
(3) CEA is recommended for selected patients with moderate (50%–69%) symptomatic stenosis, and these patients should be evaluated by a physician with expertise in stroke management.	Level A
(4) CEA should be performed by a surgeon with a known perioperative morbidity and mortality of < 6%.	Level A
(5) CEA is contraindicated for patients with mild (< 50%) stenosis	Level A
(6) CAS may be considered for patients who are not operative candidates for technical, anatomic or medical reasons.	Level C

**Tabelle 21: New Zealand guideline for management of stroke 2006<sup>132</sup>****Grading of recommendations**

**A** The recommendation is supported by good evidence

**B** The recommendation is supported by fair evidence

**C** The recommendation is supported by expert opinion only and/or limited evidence

**I** No recommendation can be made because the evidence is insufficient. Evidence is lacking, of poor quality or conflicting and the balance of benefits and harms cannot be determined.

**Level of evidence**

**1++** High-quality meta-analyses, SRs of RCTs or RCTs with a very low risk of bias

**1+** Well conducted meta-analyses, SR or RCTs with a low risk of bias

**1–** Meta-analyses, SRs or RCTs with a high risk of bias

**2++** High-quality SRs of case-control or cohort studies . High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal

**2+** Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

**2–** Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship **is not causal**

**3** Non-analytic studies, e.g. case reports, case series

**4** Expert opinion

**Empfehlungen****Empfehlungsgrad**

- |     |  |         |
|-----|--|---------|
| (1) | Routine CEA is not recommended for unselected patients with asymptomatic carotid stenosis. A high-risk subgroup cannot be reliably identified among asymptomatic patients, but progressive stenosis may confer greater stroke risk.  | Grade A |
| (2) | CEA for asymptomatic stenosis must be performed by surgeons with exceptional skill who can demonstrate perioperative complication rates of $\leq 2\%$ .  | Grade A |
| (3) | CEA is recommended for patients with symptomatic severe (70–99%) stenosis of the proximal internal carotid artery  | Grade A |
| (4) | NB: The term ‘symptomatic’ applies to patients who have had a previous transient ischaemic attack or non-disabling stroke in the territory of that artery. CEA is not recommended in these patients if the ischaemic event was likely to have been due to cardiogenic embolism, if the stroke resulted in serious disabilities, or if important medical comorbidities exist (Royal College of Physicians 2002) |         |
| (5) | CAS should be performed only by an experienced interventionist who can demonstrate a low periprocedural complication rate.   | Grade C |

**Tabelle 22: Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 108<sup>45</sup>****Empfehlungsgrade**

**A:** at least one metaanalysis, SR, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results

**B:** a body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1-

**C:** a body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* extrapolated evidence from studies rated as 2++

**D:** Evidence level 3 or 4; *or* extrapolated evidence from studies rated as 2+

**Good practice points (GPC):** recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

### Level of Evidence

**1++** high-quality metaanalyses, SR of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias

**1+** well-conducted metaanalyses, SR, or RCTs with a low risk of bias

**1-** metaanalyses, SR reviews, or RCTs with a high risk of bias

**2++** high quality SR of case control or cohort studies

**2+** well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

**2-** case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal

**3** non-analytic studies, e.g. case reports, case series

**4** expert opinion

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
(1) All patients undergoing CEA should receive optimal medical therapy in addition to surgery	Grade A
(2) CEA should be considered for asymptomatic patients with high-grade carotid stenosis and no ipsilateral event for at least six months	Grade A
(3) All patients with carotid artery territory stroke (without severe disability mRS $\leq$ 2) or transient ischemic attack should be considered for CEA as soon as possible after the index event	Grade A
(4) CEA (on the internal carotid artery ipsilateral to the cerebrovascular event) should be considered in all	Grade A
a. Male patients with a carotid artery stenosis of 50-99% (by NASCET method)	
b. Female patients with a carotid artery stenosis of 70-99%	
(5) Carotid angioplasty and stenting is not recommended outwith ongoing RCTs	Grade A
(6) CEA should only be performed by operators with a low (<3%) perioperative stroke or death rate	Grade B
(7) For all Patients, CEA should be performed as soon as the patients is stable and fit for surgery, ideally within two weeks of event	Grade B
(8) There is no justification for withholding CEA from older patients who are considered fit for surgery	Grade B
(9) CEA may be of more benefit for patients < 70 years of age, male, bilateral disease	GPC

- 
- |      |   |     |
|------|---|-----|
| (10) | Routine CEA prior to CABG is not recommended in patients with asymptomatic carotid artery stenosis  | GPC |
| (11) | Surgery should be performed by specialist surgeons that participate in formal audit of operative outcomes   | GPC |
| (12) | Patients who are severely disabled immediately following their stroke event should be considered for carotid endarterectomy if they recover sufficiently to meet the criteria for surgery | GPC |
| (13) | Angioplasty and stenting may be considered for patients with high risk of stroke recurrence and a “hostile surgical neck”   | GPC |
-

# 11 Evidenztabelle

**Tabelle 23: Prävalenzraten für eine asymptomatische Carotisstenose in verschiedenen Studienpopulationen. n.v.: nicht vorhanden/nicht erwähnt; ABI: „ankle brachial index“; DBD: diastol. RR, M: männl., W: weibl., RF: Risikofaktoren, Alter (mittleres Alter)**

Literatur	Population	Patienten	Alter	M:W	Diagnostik	Prävalenz	RF für Stenose
Hennerici 1981 <sup>411</sup>	Kardiovas. Erkrankung	2009	58	1647 M 362 W	Doppler	≥ 50%: 9,1%	Vaskuläre Erkrankung
Ramsey 1987 <sup>412</sup>	Allgemein, Alter > 50	102	62	45 M 57 W	Doppler	≥ 40%: 5,9%	KHK
Hennerici 1987 <sup>413</sup>	Vask. RF	3225	62	n.v.	Doppler	50-80: 6,2%, 80-99: 1,3%, Verschluss: 1,7%	
Josse 1987 <sup>414</sup>	Allgemein	526	45-84	222 M 304 W	Duplex	≥ 50%: 2,1%	> 75 Jahre
Colgan 1988 <sup>415</sup>	Allgemein	348	61	139 M 209 W	Duplex	50-79%: 3%, ≥ 80%: 1%	≥ 70 Jahre, Hypertonus
Faggioli 1990 <sup>416</sup>	ACVB	539	63	376 M 163 W	Duplex	≥ 75%: 8,7%	Alter > 60 Jahre
Ahn 1991 <sup>417</sup>	pAVK	78	70	54 M 24 W	Duplex	50-75%: 9%, ≥ 75%: 4%	≥ 68 Jahre, Hypertonus
Klop 1991 <sup>418</sup>	pAVK	416	67	282 M 134 W	Duplex	50-75%: 10,1%, 75-99%: 7,7%, Verschluss: 7,2%	
Ellis 1992 <sup>419</sup>	Vaskuläre Erkrankung	1196	68	826 M 370 W	Doppler Duplex	50-79%: 11%, ≥ 80%: 2,8%	
O'Leary 1992 <sup>420</sup>	Allgemein, Alter > 65	5116	n.v.	2210 M 2906 W	Duplex	50-75%: M: 5,3 / W: 4,0 75-99%: M: 2,3 / W: 1, Verschluss: M: 1,0 / W: 0,6	Männer, Hypertonus, Rauchen, KHK, IMT
Fine-Edelstein 1994 <sup>421</sup>	Allgemein	1116	66-93	441 M 675 W	Duplex	≥ 50%: M: 9% / W: 7%	Alter, Rauchen, Hypertonus, Cholesterin
Gentile 1995 <sup>422</sup>	Infringuinale Bypass-OP	252	67	117 M 108 W	Duplex	60-99%: 12%, Verschluss: 3%	
Marek 1996 <sup>423</sup>	Claudicatio-Symptomatik	188	64	142 M 46 W	Duplex	50-80%: 20%, 80-99%: 1,6% Verschluss: 2,7%	> 65 Jahre, ABI < 0,7, Strömungsgeräusch
House 1999 <sup>424</sup>	pAVK	486	71	302 M 184 W	Duplex	50-70%: 17%, 70-99%: 13% Verschluss: 5%	Aneurysma, Rauchen, Kreatinin (Männer)
Ascher 1999 <sup>425</sup>	Zuweisung zu Gefäßchirurg	307	>65	157 M 150 W	Duplex	≥ 70%: 21 %	
Simons 1999 <sup>426</sup>	pAVK	162	61	104M 58 W	Duplex	≥ 50%: 14%	≥ 67 Jahre, Gewicht < 69 kg, DBD ≤ 75 mm Hg
Cheng 1999 <sup>427</sup>	pAVK	186	71	121 M 65 W	Duplex	≥ 70%: 25%	Alter, Rauchen, Strömungsgeräusch
Hillen 2000 <sup>6</sup>	Allgemein, Alter > 70	225	80	133 M 92 W	Duplex	>50%: M: 17 / W: 12 >75%: M: 4 / W: 4	LDL, Alter, Diabetes
Qureshi 2001 <sup>428</sup>	Allgemein	1331	66	439 M 892 W	Duplex	≥ 60%: 18%	> 65 J, Rauchen, KHK, Hypercholesterinämie
Cina 2002 <sup>115</sup>	pAVK	620	72	376 M 244 W	Duplex	50-80%: 30%, ≥ 80%: 2,5%	Alter > 70 Jahre, Diabetes, ABI < 0,8

**Tabelle 24: Prävalenzraten für eine asymptomatische Carotisstenose bei populationsbasierten Untersuchungen. Auszug aus Tabelle 23 (kursiv gedruckte Studien). n.v.: nicht vorhanden oder nicht erwähnt**

Literatur	Population	Patienten	Alter	M:W	Prävalenz
Ramsey 1987 <sup>412</sup>	Allgemein, Alter > 50	102	62	45 M:57 W	≥ 40%: 5,9%
Josse 1987 <sup>414</sup>	Allgemein	526	45-84	222 M:304 W	≥ 50%: 2,1%
Colgan 1988 <sup>415</sup>	Allgemein	348	61	139 M:209 W	50-79%: 3%, ≥ 80%: 1%
O'Leary 1992 <sup>420</sup>	Allgemein, Alter > 65	5116	n.v.	2210 M:2906 W	50-75%: M: 5,3 / W: 4,0, 75-99%: M: 2,3 / W: 1,1, Verschluss: M: 1,0 / W: 0,6
Fine-Edelstein 1994 <sup>421</sup>	Allgemein	1116	66-93	441 M:675 W	≥ 50%: M: 9% / W: 7%
Hillen 2000 <sup>6</sup>	Allgemein, Alter > 70	225	80	133 M:92 W	>50%: M: 17 / W: 12, >75%: M: 4 / W: 4
Qureshi 2001 <sup>428</sup>	Allgemein	1331	66	439 M:892 W	≥ 60%: 18%
<b>gesamt</b>		<b>8764</b>	<b>71</b>	<b>3629 M: 5135 W</b>	<b>&gt; 50%: 6,9%</b>

**Tabelle 25: Jährliches Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit oder Schlaganfall bei asymptomatischer Carotisstenose abhängig vom Stenosegrad. n.v.: nicht vorhanden/nicht erwähnt; i=ipsilat., k=kontralat. Nicht für alle Studien differenziert**

Literatur	Population	Patienten	Alter	M:W	Prävalenz	Follow-up	Jährliches Risiko ipsilat. neurolog. Defizit	Jährliches Risiko ipsilat. Schlaganfall
Chambers +Norris 1986 <sup>429</sup>	Strömungsgeräusch	500	63	212 M 288 W	< 75%: 77,4% ≥ 75%: 22,6%	23	3,6%, 1. Jahr: 18%	1,5%, 1.Jahr 5%
Autret 1987 <sup>430</sup>	Kardiovasc. Erkrankung	242	67	149 M 93 W	< 50%: 53% 50-75%: 31% ≥ 75%: 16%	29	0,23% 2,48% 1,71%	0% 0,8% 1,7%
Hennerici 1987 <sup>413</sup>	Kardiovasc. Erkrankung	284	62	201 M 138 W	50-80%: 70,1% ≥ 80%: 29,9%	29	3,5%*	0,97%*
O'Holleran 1987 <sup>431</sup>	Kardiovasc. Erkrankung	293	n.v.	n.v.	< 75%: 59% ≥ 75%: 41%	46	2,5% 12,5%	0,6% 3,2%
Norris 1991 <sup>432</sup>	Strömungsgeräusch	696	64	327 M 369 W	< 75%: 74,6% ≥ 75%: 25,4%	41	2,0; i+k 10,5%, i+k	1,3% i+k 2,5% i 3,3% i+k
Ellis 1992 <sup>419</sup>	Vaskuläre Erkrankung	1196	68	826 M 370 W	< 50%: 86,2% 50-79%: 11% ≥ 80%: 2,8%	20	2,5% 4,2% 7,5%	1,2% 2,2% 0%
Mess 1992 <sup>433</sup>	n.v.	446	n.v.	n.v.	≥ 80%	61	n.v.	1,7%
Shanik 1992 <sup>434</sup>	Vaskuläre Erkrankung	188	69	114 M 74 W	< 50%: 51% 50-79%: 18% ≥ 80%: 31%	48	0,5% 1,5% 3,6%	0,5% 1% 1,8%
Bock 1993 <sup>435</sup>	Strömungsgeräusch, vaskuläre Erkrankung	242	68	191 M 51 W	< 50%: 73% 50-79%: 19% 80-99%: 3%	27	3,8% 3,1% 5,1%	n.v. n.v. n.v.
Hobson 1993 <sup>23</sup>	Stenose ≥ 50%	233	65	233 M	≥ 50%	48	5,1%	2,4%
Hobson 1995 <sup>436</sup>	Stenose ≥ 70%	834	67	550 M 284 W	≥ 60%	31	3,8%	2,2%
Hobson 1995 <sup>436</sup>	Kontralaterale sympt. Stenose	2295	62	1629 M 666 W	< 70%: 92,1% ≥ 70%: 5,5% Verschluss: 2,4%	44	n.v.	0,65% 1,9% 1,2%
Naylor 1995 <sup>437</sup>	Kontralaterale TEA	219	n.v.	n.v.	< 70%: 85% ≥ 70%: 4% Verschluss: 11%	48	2%*	1%*
Tong 1996 <sup>438</sup>	Strömungsgeräusch	336	65	149 M 187 W	< 60%: 81,7% ≥ 60%: 15,3% Verschluss: 3,0%	58	0,6% 3,9% 4,2%	0,1% 0,85% 1%
Mackey 1997 <sup>439</sup>	Strömungsgeräusch	715	65	283 M 432 W	< 50%: 50% ≥ 50%: 50% 80-99%: 15,8%	42	2,7% i+k 6,8% i+k 4,2% i	1,3% i+k 2,2% i+k 2,8% i
Irvine 1998 <sup>440</sup>	Stenose ≥ 40%	487	69	292 M 195 W	≥ 40%	41	n.v.	1%
Longstreth 1998 <sup>441</sup>	Alter > 65 Jahre	5441	73	2231 M 3210 W	≥ 70%: 0,5%	60	1,8%	1%
Nadareishvili 2002 <sup>442</sup>	Strömungsgeräusch	106	64	62 M 44 W	< 50% 50-99%	120	n.v. n.v.	5,7% (10 Jahre) 9,3% (10 Jahre)
Halliday 2004 <sup>29</sup>	Stenose ≥ 60%	1560	68	1023 M 537 W	≥ 60%	40	n.v.	1,4%
Nicolaidis 2005 <sup>102</sup>	Stenose ≥ 50%	1115	n.v.	n.v.	≥ 50%	37	1,4%	0,6%

**Tabelle 26: Inzidenzraten für die Progression einer asymptomatischen Carotisstenose und assoziiertes Risiko für neurologische Ereignisse**

Literatur	Patienten	Alter	M:W	Prävalenz: initiale Stenose	Follo w-up	Progressionsrate	Progression ja vs nein ipsilat. neurolog. Defizit	Progression ja vs. nein: Schlaganfall
Roederer 1984 <sup>443</sup>	162	64	110 M 52 W	< 50%: 64% 50-79%: 29% 80-99%: 3% Verschluss: 4%	15	Gesamt: 20%/Jahr ≥ 50%: 8%/Jahr	≥ 80 vs. < 80%: 33% vs. 0,4%	≥ 80 vs. < 80%: 12,5% vs. 0%
Hatsukami 1990 <sup>444</sup>	200	65	138 M 62 W	< 50%: 63% 50-79%: 33% 80-99%: 4%	54	≥ 50%: 3,9% ≥ 80%: 1,2%	Kein Unterschied	Kein Unterschied
Bock 1993 <sup>435</sup>	242	68	191 M 51 W	< 50%: 61% 50-79%: 25% 80-99%: 5%	27	Gesamt: 14,8%	11% vs. 1,7%	n.v.
Johnson 1995 <sup>445</sup>	232	63	136 M 96 W	< 50%: 59,5% 50-79%: 43,5%	84	Bis 80-99% < 50%: 4% in 7a 50-79%: 26% in 7a	n.v.	14,8% vs. 2,3% nach 7 Jahren
Mackey 1997 <sup>439</sup>	715	65	283 M 432 W	< 50%: 50% 50-79%: 29% 80-99%: 15,8% Verschluss: 5,2%	42	8,3% 16,4% 12,2%	≥ 80 vs. < 80%: 19,2% vs. 2,9% ≥ 50% vs. < 50%: 13% vs. 2,9%	
Rockman 1997 <sup>446</sup>	425	75	219 M 206 W	50-79%	38	4,9%: 1 Jahr 16,7%: 3 Jahre 26,5%: 5 Jahre	37,5% vs. 7,3%	10,4% vs. 2,1%
Olin 1998 <sup>447</sup>	465	69	255 M 210 W	60-79%	24	5%: 1 Jahr 11%: 2 Jahre 20%: 3 Jahre		5,6% vs. 0,8%
Mansour 1999 <sup>117</sup>	344	71	344 M	50-79%	25	Gesamt: 15,5%	26% vs. 12%	10,2% vs. 2,5%
Muluk 1999 <sup>448</sup>	1004	66	984 M 20 W	< 50%: 75% 50-79%: 14% ≥ 80%: 11%	28	Gesamt: 9,3%/Jahr	11,9% - 21,1%	
Liapis 2000 <sup>449</sup>	442	69	320 M 122 W	< 50%: 69% ≥ 50%: 31%	44	Gesamt: 15%/Jahr	20,7% vs. 6,1% (TIA)	11,2% vs. 1,9%
Cina 2002 <sup>115</sup>	417	73	259 M 158 W	< 50%: 72,4% 50-99%: 23,3%	6-9	Gesamt: 16%		Kein Unterschied (kurzer Follow-up)

**Tabelle 27: Subgruppenanalyse der CSTC 2010, absolutes und relatives Risiko nach CAS und CEA, Intention-to-treat-Analyse, \* Per-Protokoll-Analyse<sup>198</sup>**

Variable		CAS	CEA	Risk Ratio (95% CI)	P (interaction)
Lebensalter	< 70 Jahre	5,8%	5,7%	1,00 (0,68-1,47)	0.0053
	>=70 Jahre	12%	5,9%	2,04 (1,48-2,82)	
Geschlecht	Männlich	9%	5,4%	1,68 (1,25-2,25)	0.24
	Weiblich	8,5%	6,9%	1,22 (0,79-1,89)	
Diabetes mellitus	Nein	8,5%	5,1%	1,67 (1,24-2,24)	0.24
	Ja	9,8%	8,0%	1,21 (0,78-1,88)	
Arterielle Hypertonie	Nein	7,3%	3,2%	2,25 (1,25-4,07)	0.13
	Ja	9,4%	6,8%	1,38 (1,05-1,8)	
Systolischer RR bei Randomisierung	<140mmHg	8,3%	4,8%	1,71 (1,1-2,66)	0.50
	>=140mmHg	9,2%	6,5%	1,42 (1,06-1,92)	
Hypercholesterinämie	Nein	9,3%	4,7%	1,98 (1,17-3,36)	0.59
	Ja	8,4%	5,1%	1,65 (1,1-2,47)	
Nikotinabusus	Nein	10,8%	5,8%	1,87 (1,26-2,78)	0.16
	ja	7,7%	5,8%	1,31 (0,96-1,79)	
KHK	Nein	8,2%	4,9%	1,66 (1,22-2,24)	0.31
	ja	10,8%	8,6%	1,26 (0,83-1,92)	
PAVK	Nein	8,9%	5,0%	1,8 (1,27-2,54)	0.82
	ja	7,8%	4,8%	1,61 (0,69-3,74)	
Indikatorereignis	Retinale Ischämie	4,8%	4,7%	1,03 (0,5-2,09)	0.46
	TIA	9,0%	5,2%	1,73 (1,13-2,66)	
	Schlaganfall	10,5%	6,5%	1,6 (1,15-2,23)	
Schlaganfall in der Anamnese	Nein	8,0%	4,9%	1,62 (1,13-2,31)	0.20
	Ja	13,2%	5,0%	2,71 (1,3-5,66)	
Stenosegrad	50-69%	6,3%	4,0%	1,61 (0,82-3,16)	0.86
	70-99%	9,5%	6,2%	1,51 (1,16-1,96)	
Hochgradige kontralaterale Stenose oder Verschluss	nein	9,0%	4,9%	1,82 (1,36-2,43)	0.13
	Ja	7,7%	7,2%	1,06 (0,56-2,01)	
Intervall zwischen Indikatorereignis und Behandlung	>14 Tage	7,3%	4,0%	1,82 (1,27-2,6)	0.30
	<14 Tage	8,6%	3,2%	2,72 (1,36-5,45)	

**Tabelle 28: Absolute Risikoreduktion (ARR) eines ipsilateralen Schlaganfalls in Subgruppen-Analysen aus NASCET (inkl. des perioperativen Risikos)**

Indikation / Subgruppe	Schlaganfall-Risiko		ARR	NNT	Zeitraum
	operativ	Konservativ			
Rezidivierende Symptome <sup>165</sup>					
Rezidiv. Symptome <6 Monate	8%	19%	11	9	2 Jahre
Rezidiv. Symptome >6 Monate	11%	41%	30%	3	2 Jahre
Intracranieller Kollateralkreislauf (bei 70-99%igen <sup>NASCET</sup> extracraniellen Stenosen) <sup>166</sup>					
Insuffizienter Kollateralkreislauf	7-12%	25-44%	18-31%	3-5	2 Jahre
Guter Kollateralkreislauf	3-4%	8-16%	4-14%	7-25	2 Jahre
intracranielle Stenose (70-99%ige <sup>NASCET</sup> extracranielle Stenose) <sup>81</sup>					
intracranielle Stenose vorhanden	6-9%	29-46%	23-37%	3-4	3 Jahre
Keine intracranielle Stenose	10%	25%	15%	7	3 Jahre
Art des Schlaganfall (50-99%ige <sup>NASCET</sup> extracranielle Stenose) <sup>167</sup>					
Lakunärer Schlaganfall wahrscheinlich	8-17%	16-25%	9%	11	3 Jahre
Nicht-Lakunärer Schlaganfall	10%	25%	15%	7	3 Jahre
Multimorbidität <sup>168</sup>					
>7 Risikofaktoren	9%	39%	30%	3	2 Jahre
<5 Risikofaktoren	9%	17%	8%	12	2 Jahre
Nachweis eines kleinen intracraniellen Aneurysmas <sup>169</sup>					
Intrakranielles Aneurysma vorhanden	10%	23%	13%	8	5 Jahre
Kein intrakranielles Aneurysma	15%	23%	8%	12	5 Jahre
Chronische Läsionen der weißen Substanz im CCT (Leukoaraiose) <sup>170</sup>					
Keine	13%	24%	11%	9	3 Jahre
teilweise	23%	35%	12%	8	3 Jahre
ausgeprägt	29%	42%	12%	8	3 Jahre

**Tabelle 29: Evidenztabelle: Asymptomatische Carotisstenose - RCTs CEA + BMT vs. BMT allein**

Quelle	Studiendesign	Interventionen	Endpunkt (EP)/Ergebnisse	Schlussfolgerungen/Kommentare
<b>Asymptomatische Carotisstenose (RCTs CEA + BMT vs. BMT)</b>				
<p>Enderterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS): JAMA 1995;273:1421-8</p>	<p>RCT, 39 Hospitals (USA, Canada), 1987-1993</p> <p>40-79 Jahre, 66% Männer</p> <p>asymptomat. Stenose 60-99% (NASCET Krit., Angio. immer vor CEA)</p> <p>follow-up im Median 2,7 Jahre, hochgerechnet auf 5 Jahre, ITT</p>	<p>CEA + 325mg ASS (n=825)</p> <p>versus</p> <p>325 mg ASS (n=834)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>ipsilat. Stroke (5 Jahre) +any periop. Stroke/death: 5,1% vs. 11% (AR 5,9%, RR 0.53, 95%CI 0,22-0,72, p=0.004)</p> <p><u>Sekundärer Endpunkt:</u></p> <p>major ipsilat. Stroke +any major periop. Stroke/death: 3,4% vs. 6% (AR 2,6%, RR 0.43, 95%CI -0,17-0,72, p=0.12)</p>	<p>Patients with asymptomatic carotid artery stenosis of 60% or greater reduction in diameter and whose general health makes them good candidates for elective surgery will have a reduced 5-year risk of ipsilateral stroke if CEA performed with less than 3% perioperative morbidity and mortality is added to aggressive management of modifiable risk factors.</p>
<p>Halliday AW for the Steering Committee and for the Collaborators. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) rationale and design. EJVES 1994;8:703-10.</p> <p>MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004;363(9420): 1491-502.</p> <p>Perioperative stroke or death in various subcategories. <a href="http://image.thelancet.com/extras/04art3083webtable.pdf">http://image.thelancet.com/extras/04art3083webtable.pdf</a>.</p>	<p>Internationale multizentrische RCT (126 Zentren, 30 Länder, 1993-2003</p> <p>n=3120, 66% männlich,</p> <p>Durchschnittsalter 68 Jahre (40-91)</p> <p>60-99%ige asymptomatische Stenose (Angiografie oder Ultraschall)</p> <p>Follow-up durchschnittlich 3,4 Jahre</p> <p>ITT</p>	<p>CEA + BMT (n=1560)</p> <p>Versus</p> <p>BMT allein(ASS, später auch Statine etc, n=1560)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Any periop. Stroke/death + the incidence of non-perioperative strokes: 6,4% vs. 11,8%, (ARR 5,4%, 95%CI 2,96-7,75, p&lt;0.0001)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fatal or disabling stroke or perioperative death 3,5% vs. 6,1% (ARR 2,6%, 95%CI 0,77-4,32, p=0.004)</li> <li>Any type of non-perioperative stroke 3,8% vs. 10,9% (ARR 7,1%, 95% CI 4,95-9,39, p&lt;0,0001)</li> <li>Fatal or disabling non-perioperative stroke 1,9% vs. 5,8% (ARR 3,9%, 95% CI 2,20-5,48, p&lt;0,0001)</li> <li>Non-perioperative carotid territory ischaemic stroke 2,7% vs. 9,5% (ARR 6,8%, 95% CI 4,75-8,82, p&lt;0,0001)</li> <li>Fatal or disabling non-perioperative carotid territory ischaemic stroke 1,6% vs. 5,3% (ARR 3,7%, 95% CI 2,12-5,22, p&lt;0,0001)</li> <li>Alle strokes (5-years-follow-up): 3,8% vs. 11%</li> <li>Alle periop. Schlaganfälle/Tod (&lt;30 Tagen): 3,1% (2,8% im CEA Arm und 4,5% bei 201 im Verlauf durchgeführten CEAs im kons. Arm)</li> </ul> <p><u>5-Jahres Risiko eines nicht-prozeduralen carotis-bedingten Schlaganfall (Subgruppen, CEA vs. konservativ):</u></p>	<p>In asymptomatic patients younger than 75 years of age with carotid diameter reduction about 70% or more on ultrasound (many of whom were on aspirin, antihypertensive, and, in recent years, statin therapy), immediate CEA halved the net 5-year stroke risk from about 12% to about 6% (including the 3% perioperative hazard). Half this 5-year benefit involved disabling or fatal strokes. But, outside trials, inappropriate selection of patients or poor surgery could obviate such benefits.</p> <p><u>Kommentare:</u></p> <p>10-Jahresdaten sollen in Kürze publiziert werden</p>

Quelle	Studiendesign	Interventionen	Endpunkt (EP)/Ergebnisse	Schlussfolgerungen/Kommentare
	Kein Screening-Log		<ul style="list-style-type: none"> <li>Männer: 2,4% vs. 10,6% (ARR 8,2%, p&lt;0,0001)</li> <li>Frauen: 3,4% vs. 7,5% (ARR 4,1, p=0.02)</li> <li>Lebensalter &lt;65 Jahre: 1,8% vs. 9,6% (ARR 7,8%, p&lt;0,0001)</li> <li>Lebensalter 65-74 Jahre: 2,2% vs. 9,7% (ARR 7,5%, p&lt;0,0001)</li> <li>Lebensalter &gt;75 Jahre: (ARR 3,3%, n.s.)</li> <li>Stenosegrad 60-&lt;80% (Ultraschall) 2,1% vs. 9,5% (ARR 7,4%, p&lt;0,0001)</li> <li>Stenosegrad 80-99% (Ultraschall) 3,2% vs. 9,6% (ARR 6,4%, p&lt;0,00001)</li> </ul>	
<p>Hobson RW. Role of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis: a VA Coop. Study. Stroke 1986; 17: 534-9.</p> <p>Hobson RW et al for Veterans Affairs Cooperative Study Group.: Efficacy of Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis (VA Study). NEJM 1993; 328:221-227</p>	<p>RCT, 11 VA Hospitals (USA), 1983-1991</p> <p>444 Männer mit asymptomatischer Stenose <math>\geq</math>50% (NASCET Kriterien, Angiografie)</p> <p>mittleres Follow-up 48 Monate,</p> <p>intention-to-treat-Analyse</p>	<p>CEA + 325-1300 mg ASS/Tag (n=211)</p> <p>versus</p> <p>325-1300 mg ASS/Tag (n=233)</p>	<p><u>CEA vs. konservativ insgesamt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Letalität + alle Schlaganfälle: 41,2% vs. 44,2% (RR 0,02, 95%CI 0,69-1,22)</li> <li>Letalität: 21,4% vs. 21,9%</li> <li>Alle neurolog. Events: 12,8% vs. 24,5% (AR 11,6%, p&lt;0.002, RR 51%</li> <li>Alle ipsilat. Neurolog. Events: 8,0% vs. 20,6% (AR 12,6%, p&lt;0,001, RR 38%</li> <li>alle Strokes: 8,1% vs. 12,1%</li> <li>alle Ipsilat strokes: 4,7% vs. 9,4% (p&lt;0,06)</li> <li>Ipsilat AF/TIA: 3,2% vs. 11,2%</li> <li><u>CEA 30 Tage:</u> Schlaganfall/Tod 4,7% (Letalität 1,9% (4x MI), HN-Läsion 3,8%, Schlaganfall (non-fatal) 2,4%, TIA 0,9%, MI (non-fatal) 1,9%)</li> </ul>	<p>CEA reduced the overall incidence of ipsilateral neurologic events in a selected group of male patients with asymptomatic carotid stenosis.</p> <p>no significant influence of CEA on the combined incidence of stroke and death</p> <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine Frauen untersucht</li> <li>ungewöhnlicher EP inkl. alle strokes und TIAs/AF</li> <li>ipsilaterale Events nach CEA seltener</li> <li>alle angiografie-verursachten strokes wurden der CEA zugerechnet (3/714, 0,4%)</li> <li>n=1935 Patienten wurden gescreent, n=444 randomisiert</li> </ul>

**Nicht-berücksichtigte Studien (ausgeschlossen im Cochrane Review 2009)**

Association Universitaire de Recherche en Chirurgie (AURC): 1983-1989, keine Ergebnisse publiziert, Methodik unklar (Lagneau P. Asymptomatic carotid stenosis: analysis of randomised studies [Sténoses carotidiennes asymptomatiques: analyse des études randomisées]. Journal des Maladies Vasculaires 1993;18:209-12)

Carotid Artery Stenosis with Asymptomatic Narrowing: Operation Versus Aspirin (CASANOVA): 50-90% ige Stenosen wurden randomisiert, >90%ige Stenosen operiert, bei bds. Stenosen war auch in der medik. Gruppe eine CEA möglich. Kein direkter Vergleich mit den anderen Studien möglich (The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. Stroke 1991;22:1229-35)

Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study (MACE): CEA ohne Aspirin vs. Aspirin. Studie wurde vorzeitig abgebrochen, aufgrund einer hohen Myokardinfarktrate im CEA-Arm. Kein Vergleich mit den anderen Studien möglich, in denen CEA+BMT vs. BMT allein verglichen wurde (Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Effectiveness of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: design of a clinical trial. Mayo Clinic Proceedings 1989;64:897-904. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Clinic Proceedings 1992;67:513-8.

Walter Reed Army Medical Centre Study (WRAMC): CEA ohne Aspirin vs. Aspirin. Kein Vergleich mit den anderen Studien möglich, in denen CEA+BMT vs. BMT allein verglichen wurde: Clagett GP, Youkey JR, Brigham RA, Orecchia PM, Salander JM, Collins GJr, et al. Asymptomatic cervical bruit and abnormal ocular pneumoplethysmography: a prospective study comparing two approaches to management. Surgery 1984;96:823-30

ITT: Intention-to-treat-Analyse, ARR: Absolute Risikoreduktion, RRR: Relative Risikoreduktion, BMT: best medical treatment, ASS: Azetylsalizylsäure, AF: Amaurosis fugax, TIA: Transitorisch-ischämische Attacke, S: Schlaganfall, stroke, D: Death

**Tabelle 30: Evidenztabelle zur asymptomatischen Carotisstenose: Cochrane Review 2009 CEA + BMT vs BMT allein**

Quelle	Studiendesign	Interventionen	Endpunkt (EP)/Ergebnisse	Schlussfolgerungen/Kommentare
<b>Asymptomatische Carotisstenose: Cochrane Review 2009 CEA + BMT vs BMT</b>				
Chambers BR, Donnan G. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2009 Issue 3.  Unchanged review	Cochrane Review  Quellen: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Trial register  Nur RCTs mit medikament. Behandlungsarm  7 RCTs identifiziert, davon wurden 4 ausgeschlossen CASANOVA, AURC, WRAMC, MACE)  3 RCTs ausgewertet mit n=5223 Patienten (VA-Trial 1993, ACAS 1995, ACST 2004)  Durchschnittsalter 67 Jahre, 68,5% Männer (ACAS nur Pat <80 Jahre)  Mean follow-up 3,3 Jahre (2,7-4), 17.037 Pat.Jahre  Neurolog. Assessment in allen 3 RCTs, stroke: jedes neurolog. Defizit >24h	CEA + ASS  Versus  ASS allein	<u>Primärer Endpunkt:</u>  Periop stroke or death or any subsequent stroke of any territory or type during follow up: RRR from CEA 31% (RR 0.69, CI 0.57-0.83, P< 0.0001). The ARR in VA was 1.0% over mean follow up of 4.0 years, in ACAS 3.0% over 2.7 years and in ACST 3.1% over 3.4 years.  <u>Weitere Endpunkte:</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Any Periop stroke or death: CEA-related complication rate of 2.9% (inkl. Angiogr.-bedingter strokes).</li> <li>Periop stroke or death or subsequent ipsilateral stroke: 29% RRR from CEA (RR 0.71, 95% CI 0.55- 0.90, P= 0.005).</li> <li>Any stroke or death periproc and during follow-up: 8% RRR from CEA (RR 0.92, 95% CI 0.83-1.02, P =0.09).</li> </ul> <u>Subgruppen</u> (periop. Stroke/Tod + carotid-related stroke):  <u>Männer:</u> RRR 51% (RR 0.49, 95% CI 0.036-0.66), Frauen RRR 4% (RR 0,96, 95% CI 0,64-1,44)  <u>Stenosegrad:</u> keine Unterschiede  <u>Alter</u> <68J: RRR 50% (95% CI 0,37-0,68), >70-75 Jahre RRR 9% (95%CI 0,61-1,36), aber Studien inhomogen!	<ul style="list-style-type: none"> <li>Despite about a 3% periop. stroke or death rate, CEA for asymptomatic carotid stenosis reduces the risk of ipsilateral stroke, and any stroke, by approximately 30% over three years. However, the ARR is small (approximately 1% per annum over the first few years of follow up in the two largest and most recent trials) but it could be higher with longer follow up</li> <li>Any benefit would be negated by a higher perioperative complication rate and only those centres with complication rates of 3% or less should contemplate performing CEA in asympt. patients.</li> <li>Whilst there is clear benefit for men, CEA did not appear to help women but it is possible that there could be a positive effect with longer follow up.</li> <li>At present, there is insufficient evidence on whether the surgical outcomes are different in older and younger people, and in patients with different degrees of stenosis.</li> <li>Longer follow up of patients in existing trials or recruitment of additional patients should help clarify these points.</li> </ul>

**Tabelle 31: Evidenztabelle zur symptomatischen Carotisstenose: RCTs CEA + BMT versus BMT allein**

Quelle	Studiendesign	Interventionen	Endpunkt (EP)/Ergebnisse	Schlussfolgerungen/Kommentare
<b>Symptomatische Carotisstenose: RCTs CEA + BMT versus BMT</b>				
<p><b>European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group</b></p> <p>MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe 70-99% or with mild (0-29%) carotid stenosis</p> <p>Lancet 1991; 337: 1235-1243</p> <p>Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)</p> <p>Lancet 1998; 351: 1379-87</p> <p>Reanalysis of the Final Results of the European Carotid Surgery Trial. Rothwell PM et al.</p> <p>Stroke. 2003;34:514-523</p>	<p>RCT, multizentrisch, 100 Zentren, 14 Länder, 1981-1994, n=3018 Patienten</p> <p>Symptomatische Carotisstenose innerhalb 6 Monate (AF, TIA, leichter Schlaganfall)</p> <p>72% Männer, mean age 62,5 Jahr</p> <p>Mean follow-up 73 Monate</p> <p>Unsicherheitsprinzip</p> <p>Angiografischer Stenosegrad: 0-29%: 44%/30-49%: 16%/50-69%: 22%/70-99%: 14% / Near occlusion: 4%</p> <p>Klinische Endpunkte:</p> <p>Stroke: jedes zerebrales/retinales Ereignis &gt;24h</p> <p>major stroke: jeder Schlaganfall &gt; 7 Tage</p> <p>Disabling stroke: Rankin 3-5 nach 6 Monaten</p>	<p>60:40</p> <p>CEA + BMT (n=1807)</p> <p>Versus</p> <p>BMT (n=1211)</p> <p>ASS ohne spezifische Dosisempfehlung</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko der CEA: 7,5% any stroke or death &lt;30 Tage</li> <li>The risk of major stroke or death complicating surgery (7.0%) did not vary substantially with severity of stenosis.</li> <li>overall outcome (major stroke or death) occurred in 37.0% after CEA and (36.5%) BMT patients.</li> <li>the risk of major ischaemic stroke ipsilateral to the unoperated symptomatic carotid artery increased with severity of stenosis, particularly above about 70-80% of the original luminal diameter, but only for 2-3 years after randomisation.</li> <li>Surgery reduced the 5-year risk of any stroke or surgical death by 5.7% (95% CI, 0 to 11.6) in patients with 50% to 69% stenosis (n=646, P=0.05) and by 21.2% (95% CI, 12.9 to 29.4) in patients with 70% to 99% stenosis without "near occlusion" (n=429, P&lt;0.0001). These benefits were maintained at the 10-year follow-up.</li> <li>surgery was of no benefit in patients (n=125) with near occlusion. The effect of surgery in this group was highly significantly different from that in patients with 70% to 99% stenosis without near occlusion (P=0.002).</li> <li>Surgery was harmful in patients with 30% stenosis (n=1321, P=0.007) and of no benefit in patients with 30% to 49% stenosis (n=478, P=0.6).</li> </ul>	<p>CEA is indicated for most patients with a recent non-disabling carotid-territory ischaemic event when the symptomatic stenosis is greater than about 80%. Age and sex should also be taken into account in decisions on whether to operate (1998)</p> <p>Results of the ECST and NASCET were consistent when analyzed in the same way. In ECST, surgery was highly beneficial for 70% to 99% stenosis and moderately beneficial for 50% to 69% stenosis. However, contrary to clinical recommendations and current practice, surgery was of little benefit in patients with carotid near occlusion (2003).</p>

Quelle	Studiendesign	Interventionen	Endpunkt (EP)/Ergebnisse	Schlussfolgerungen/Kommentare
<p><b>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators</b></p> <p>Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis.</p> <p>NEJM 1991; 325:1235-1243</p> <p>The final results of the NASCET trial.</p> <p>NEJM 1998; 339: 1415–25.</p>	<p>106 Zentren</p> <p>Symptomat. Carotisstenose (angiografischer Stenosegrad &gt;30%),</p> <p>Symptome innerhalb 4 Monate (AF, TIA, leichter Schlaganfall, geändert 1991 auf &lt;6 Monate)</p> <p>1991 Abbruch der Randomisierung von Patienten mit &gt;70%igen Stenosen (n=659)</p> <p>Bis 1991 maximal 80 Jahre, danach keine Altersgrenze</p> <p>ITT-Analyse</p>	<p>50:50</p> <p>70-99%ige Stenose CEA + BMT (n=328)</p> <p>Versus</p> <p>BMT (n=331)</p> <p>&lt;70%ige Stenose CEA + BMT (n=1108)</p> <p>Versus</p> <p>BMT (n=1118)</p> <p>Empfohlene Dosis ASS:1300mg</p>	<p>NEJM 1991</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Life-table estimates of the cumulative risk of any ipsilateral stroke at 2 yrs were 26% in the 331 medical patients and 9% in the 328 surgical patients (ARR 17 +/- 3.5% (P&lt; 0.001). For a major or fatal ipsilateral stroke, the corresponding estimates were 13.1% and 2.5% (ARR 10.6 +/- 2.6% (P&lt;0.001). CEA was still found to be beneficial when all strokes and deaths were included in the analysis (P &lt;0.001)</li> </ul> <p>NEJM 1998</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Among patients with stenosis of 50-69%, the five-year rate of any ipsilateral stroke was 15.7% among patients treated surgically (n=430) and 22.2% among those treated medically (n=428, p=0.045)</li> <li>to prevent one ipsilateral stroke during the five-year period, 15 patients would have to be treated with CEA.</li> <li>Among patients with less than 50% stenosis, the failure rate was not significantly lower in the CEA group (n=678, 14.9%) than in the medically treated group (n=690, 18.7%, p=0.16).</li> <li>Among the patients with severe stenosis who underwent CEA the 30-day rate of death or disabling ipsilateral stroke persisting at 90 days was 2.1%; this rate increased to only 6.7% at 8 yrs</li> <li>Benefit was greatest among men, patients with recent stroke as the qualifying event, and patients with hemispheric symptoms.</li> </ul>	<p>NEJM 1991</p> <p>CEA is highly beneficial to patients with recent hemispheric and retinal transient ischemic attacks or nondisabling strokes and ipsilateral high-grade stenosis (70 to 99 percent) of the internal carotid artery</p> <p>NEJM 1998</p> <p>CEA in patients with symptomatic moderate carotid stenosis of 50 to 69% yielded only a moderate reduction in the risk of stroke. Decisions about treatment for patients in this category must take into account recognized risk factors, and exceptional surgical skill is obligatory if CEA is to be performed. Patients with stenosis of &lt;50% did not benefit from surgery. Patients with severe stenosis &gt;70% had a durable benefit from CEA at eight years of follow-up.</p>

<p><b>VA Trial 309</b></p> <p>Carotid Endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Mayberg MR et al.</p> <p>JAMA 1991; 266: 3289-3294</p>	<p>16 VA-Hospitals, n=189 (5000 Patienten wurden gescreent), nur Männer</p> <p>1988-1991</p> <p>Symptomat. Carotisstenose (angiografischer Stenosegrad &gt;50%),</p> <p>Symptome innerhalb 4 Monate (AF, TIA, leichter Schlaganfall)</p> <p>Stroke: jedes Defizit &gt;24h</p>	<p>50:50 CEA + BMT (n=91)</p> <p>Versus</p> <p>BMT (n=98)</p> <p>Empfohlene Dosis ASS:325mg</p>	<p>At a mean follow-up of 11.9 months, there was a significant reduction in stroke or crescendo transient ischemic attacks in patients who received CEA (7.7%) compared with nonsurgical patient (19.4%), or an ARR of 11.7% (P=.011). The benefit of surgery was more profound in patients with internal carotid artery stenosis greater than 70% (ARR, 17.7%; P=0.004). The benefit of surgery was apparent within 2 months after randomization, and only one stroke was noted in the surgical group beyond the 30-day perioperative period.</p>	<p>For a selected cohort of men with symptoms of cerebral or retinal ischemia in the distribution of a high-grade internal carotid artery stenosis, CEA can effectively reduce the risk of subsequent ipsilateral cerebral ischemia. The risk of cerebral ischemia in this subgroup of patients is considerably higher than previously estimated.</p>
--	---	---	--	---

**Tabelle 32: Evidenztabelle zur symptomatischen Carotisstenose: Cochrane Review 2009 CEA + BMT vs BMT allein**

Quelle	Studiendesign	Interventionen	Endpunkt (EP)/Ergebnisse	Schlussfolgerungen/Kommentare
<b>Symptomatische Carotisstenose: Cochrane Review 2009 (updated from 1999) CEA + BMT vs BMT</b>				
Unchanged review	<p>Cochrane Review</p> <p>Quellen: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Trial register</p> <p>RCTs mit medikament. Behandlungsarm und symptomatischen Carotisstenosen (recent TIA or stroke): ECST, NASCET, VA Trial 309</p> <p>ITT-Analyse</p>	<p>CEA + BMT</p> <p>Versus</p> <p>BMT allein</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Data on death or disabling stroke were available from two trials, which included 5950 patients: NASCET and ECST. The two trials used different methods to measure stenosis, but a simple formula can be used to convert between the two methods.</li> <li>For patients with severe stenosis (ECST &gt; 80% = NASCET &gt;70%), surgery reduced the RR of disabling stroke or death by 48% (95%CI 27-73%). The NNT to prevent one disabling stroke or death over two to six years follow-up was 15 (95% CI 10-31).</li> <li>For patients with less severe stenosis (ECST 70 to 79% = NASCET 50 to 69%), surgery reduced the RR of disabling stroke or death by 27% (95% CI 15- 44%). The NNT to prevent one disabling stroke or death was 21 (95% CI 11-125).</li> <li>Patients with lesser degrees of stenosis were harmed by surgery.</li> <li>Surgery increased the risk of disabling stroke or death by 20% (95% CI 0 to 44%). The NNT to cause one disabling stroke or death was 45 (95% CI 22 to infinity).</li> </ul>	<p>Carotid endarterectomy reduces the risk of disabling stroke or death for patients with stenosis exceeding ECST-measured 70% or NASCET-measured 50%. This result is generalizable only to surgically-fit patients operated on by surgeons with low complication rates (less than 6%).</p>

**Tabelle 33: Evidenztabelle zur symptomatischen Carotisstenose - pooled data from ECST, NASCET, VA 309 (Rothwell 2003/2004, Naylor+Rothwell 2004)**

Quelle	Studiendesign	Interventionen	Endpunkt (EP)/Ergebnisse	Schlussfolgerungen/Kommentare
<b>Symptomatische Carotisstenose: Pooled data from ECST, NASCET, VA 309 (Rothwell 2003)</b>				
Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Rothwell et al. Lancet 2003; 361: 107–16	<p>Analyse aller Daten aus ECST (n=3018), NASCET (n=2885) und VA 309 (n=189), zusammen n=6092 (35000 Patientenjahre)</p> <p>Alle Angiografien reanalysiert (NASCET Kriterien)</p> <p><u>Near occlusion:</u> severe stenosis with evidence of reduced flow in the distal ICA (delayed arrival of contrast into the distal ICA, or evidence of collateral flow of contrast towards the symptomatic cerebral hemisphere from other arterial territories, or both) and evidence of narrowing of the poststenotic ICA (lumen diameter similar to, or less than, the ipsilateral external carotid artery and less than the contralateral ICA)</p> <p>Stroke: jeder Schlaganfall &gt;24h</p> <p>Disabling stroke: Rankin 3-5 nach 6 Monaten</p> <p>Stratifizierung der Stenosegrade (&lt;30%, 30-49%, 50-69%, &gt;/=70%, near-occlusion)</p> <p>ITT-Analyse</p>	<p>CEA + BMT (n=3248)</p> <p>Versus</p> <p>BMT (n=2758)</p> <p>3334 wurden zur CEA randomisiert, davon 3248 tatsächlich operiert</p>	<p><b>Schlaganfall/Tod &lt;30 Tagen nach CEA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Near occlusion (n=148): 5,4%</li> <li>70-99%ige Stenose (n=581): 6,2%</li> <li>50-69%ige Stenose (n=812): 8,4%</li> <li>&lt;50%ige Stenose (n=1707): 6,7%</li> <li><b>Alle Stenosegrade (n=3248): 7,1%</b></li> </ul> <p><b>Tod &lt;30 Tagen nach CEA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Near occlusion (n=148): 0,7%</li> <li>70-99%ige Stenose (n=581): 0,9%</li> <li>50-69%ige Stenose (n=812): 1,4%</li> <li>&lt;50%ige Stenose (n=1707): 1,0%</li> <li><b>Alle Stenosegrade (n=3248): 1,1%</b></li> </ul> <p><b>5-Jahres-ARR für den EP „jeder Schlaganfall und jeder perioperative Tod: CEA + BMT vs. BMT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Near occlusion (n=262): -0,1%, p=0.6</li> <li>70-99%ige Stenose (n=954): 15,3%, p&lt;0,0001</li> <li>50-69%ige Stenose (n=1502): 7,8%, p=0.002</li> <li>30-49%ige Stenose (n=1429): 2,6%, p=0.7</li> <li>&lt;30%ige Stenose (n=1746): -2,6%, p=0.03</li> </ul> <p><b>5-Jahres-ARR für den EP „Ipsilateraler ischämischer Schlaganfall und jeder perioperative stroke or death:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Near occlusion (n=262): 1,7%, p=0.9</li> <li>70-99%ige Stenose (n=954): 16%, p&lt;0,0001</li> <li>50-69%ige Stenose (n=1502): 4,6%, p=0.04</li> <li>30-49%ige Stenose (n=1429): 3,2%, p=0.6</li> <li>&lt;30%ige Stenose (n=1746): -2,2%, p=0.05</li> </ul> <p><b>5-Jahres-ARR für den EP „disabling ipsilat. ischämischer Schlaganfall und jeder perioperative stroke or death:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Near occlusion (n=262): -2,3%, p=0.6</li> <li>70-99%ige Stenose (n=954): 7%, p=0,001</li> <li>50-69%ige Stenose (n=1502): 2,3%, p=0.19</li> <li>30-49%ige Stenose (n=1429): 0,5%, p=0.6</li> <li>&lt;30%ige Stenose (n=1746): -1,7%, p=0.08</li> </ul>	<p>Re-analysis of the trials with the same measurements and definitions yielded highly consistent results. Surgery is of some benefit for patients with 50–69% symptomatic stenosis, and highly beneficial for those with 70% symptomatic stenosis or greater but without near-occlusion. Benefit in patients with carotid near-occlusion is marginal in the short-term and uncertain in the long-term.</p> <p><u>Kommentar:</u> Der Benefit der CEA (ipsilat. Schlaganfall und periop. Strokes/Death) wird bei 70-99%igen Stenosen schon im 1.Jahr erzielt, die ARR von ca. 16% ist bereits nach 3 Jahren erreicht und besteht auch noch nach 8 Jahren</p> <p>Bei 50-69%igen Stenosen nimmt die ARR über die Jahre zu (nach 3 Jahren ca. 2%, nach 5 Jahren ca. 5% und nach 8 Jahren 5-9%)</p> <p>Nur n=262 Patienten in der „near-occlusion“ – Subgruppe, nach 2 Jahren ARR zugunsten der CEA von ca. 5%, im weiteren Verlauf kein Vorteil der CEA.</p> <p>Alle Daten wurden nach ITT analysiert, keine per-Protokoll-Analyse</p> <p>m konservativen Arm wurden n=458 Patienten später (1-2 Jahre) operiert (ECST 10%, NASCET 23%), insbesondere nach Publikation der ersten positiven Ergebnisse für &gt;70%ige Stenosen 1991</p>

Quelle	Studiendesign	Interventionen	Endpunkt (EP)/Ergebnisse	Schlussfolgerungen/Kommentare
<b>Symptomatische Carotisstenose: Subgruppenanalyse der Daten aus ECST und NASCET (Rothwell 2004)</b>				
<p>Enderectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Rothwell PM et al. Lancet 2004; 363: 915–24</p>	<p>Subgruppenanalyse aus ECST und NASCET, n=5893</p> <p><u>Definierte Subgruppen:</u></p> <p>Geschlecht, Lebensalter, Intervall Indikatorereignis-CEA, initiale Symptome (AF, TIA, Schlaganfall), Diabetes mellitus, irregulärer/ulzerierter Plaque, kontralateraler Verschluss</p> <p>Post hoc Subgruppen:</p> <p>Dauer der initialen TIA (&lt; vs. &gt;= 1 Stunde, vorherige TIA oder Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angina pectoris, behandelte Hypertonus, behandelte Hyperlipidämie, Nikotin</p>	<p>CEA + BMT (n=3236)</p> <p>Versus</p> <p>BMT (n=2657)</p>	<p>5-Jahres ARR (EP: periprozeduraler Schlaganfall/Tod + ipsilateraler ischämischer Schlaganfall für 50-69%ige und 70-99%ige Stenosen (CEA n=1474, BMT n= 1244)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer 8%/15% - Frauen -2,7%/9,9%</li> <li>• &lt;65 Jahre 1,3%/9,8% - 65-74 Jahre 5,4%/13,5% - &gt;=75 Jahre 10,7%/37,2%</li> <li>• Intervall &lt; 2 Wochen 14,8%/23% - Intervall 2-4 Wochen 3,3%/15,9% - Intervall 4-12 Wochen 4%/7,9% - Intervall &gt; 12 Wochen -2,9%/7,4%</li> <li>• Primäres Symptom AF 1,5%/5,5% - TIA 3,8%/15,4% - Schlaganfall 7,5%/17,7%</li> <li>• Diabetes ja 6,2%/16,7% - Diabetes nein 4,3%/12,9%</li> <li>• Glatter Plaque 3,3%/7,8% - Unregelmäßig 5,7%/17,1%</li> <li>• Kontralateraler Verschluss ja -16%/23,6% - nein 5,7%/12,7%</li> </ul> <p>Posthoc-Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TIA &lt;h -0,4%/14,4% - TIA &gt;= 1 h 15,6%/19,9%</li> <li>• Vorherige TIA/Schlaganfall 1,9%/21% - nein 6,1%/9,5%</li> <li>• Myokardinfarkt ja 8,3%/16,2% - nein 3,6%/13%</li> <li>• Angina pectoris 6,9%/14,8% - nein 4%/13,1%</li> <li>• Behandelte Hypertonie 6,5%/16,6% - nein 3,4%/10,1%</li> <li>• Behandelte Hyperlipidämie 4,9%/6,6% - nein 4,5%/15,1%</li> <li>• Nikotinabusus 1,4%/12,9% - nein 7,5%/14,1%</li> </ul>	<p>Benefit from CEA depends not only on the degree of carotid stenosis, but also on several other clinical characteristics such as delay to surgery after the presenting event. Ideally, the procedure should be done within 2 weeks of the patient's last symptoms.</p> <p>Kommentar:</p> <p>Bei Frauen, die erst &gt; 2 Wochen operiert wurden ist kein signifikanter Benefit mehr nachweisbar, bei Männern ist dieser Benefit auch &gt; 12 Wochen nachweisbar</p>

Symptomatische Carotisstenose: Subgruppenanalyse der Daten aus ECST und NASCET (Naylor und Rothwell 2003)			
<p>Overview of the Principal Results and Secondary Analyses from the European and North American Randomised Trials of Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis</p> <p>Naylor RA et al. EJVES 2003; 26: 115-129</p>	<p>Review aller primären und sekundären Ergebnisse aus ECST (12 Publikationen) und NASCET (32 Publikationen)</p>	<p>CEA + BMT Versus BMT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Late ipsilateral stroke (ARR 5yrs) incl. periop s/d: ECST 70-99%: ARR 8,5% (NNT 12), RRR 45%, ECST &lt;70% kein Benefit</li> <li>NASCET 30-49%: ARR 3,8%, RRR 20%, NNT 26</li> <li>NASCET 50-69%: ARR 6,5%, RRR 29%, NNT 15</li> <li>NASCET 70-99%: ARR 19,4%, RRR 69%, NNT 5</li> <li>• Risiko der CEA unabhängig von Stenosegrad und Alter. Erhöhtes OP-Risiko in ECST (multivariate Analyse): Frauen (10,4% vs. 5,8%, p=0.0001), PAVK (12,0% vs. 6,1%, p&lt;0.0001), systol. Blutdruck (&gt;120mmHg 3,4%, 121-159 6,5%, 160-180 7,7%, &gt;180 13%, p=0,04), Indikatorereignis (AF 3,2%, TIA 9,1%, ipsilat. Schlaganfall 6,3%, p&lt;0.006). Erhöhtes OP-Risiko in NASCET (multivariate Analyse): hemisphärische Symptome vs. retinal (6,3% vs. 2,7%), OP linke Seite vs. rechte Seite (6,7% vs. 3%), Kontralat.Verschluss (9,4% vs. 4,4%), ipsilateraler CT /MR-Infarkt (6,3% vs. 3,5%), irregulärer vs. glatter Plaque(5,5% vs. 3,7%)</li> <li>• Periop. Sonstige Komplikationen in NASCET: 10% nach CEA, 3,4% im BMT-Arm: kardiovaskulär 8,1% (davon 0,3% mit MI) vs. 1,2%, respirator. 0,8% vs. 0,5% (keine LE). In ECST 0,2% MI und 0,1% LE nach CEA</li> <li>• Wundkomplikationen und Nervenläsionen: in NASCET 9,3% Wundkomplikationen (Hämatom, Infektion etc.), 0,3% "severe". HN Läsionen in 8,6%, keine schwere HN-Verletzung. In ECST 6,4% HN-Läsionen (in 0,5% permanent), 3,1% Hämatom mit Re-OP, 0,3% Infekt.</li> <li>• Lebensalter (NASCET): 2-Jahres ARR bei &gt;70%ige Stenose &gt;75 /65-74/&lt;65 Jahre 28,9%/15,1%/9,7%. Bei 50-69%ige Stenose 17,3%/5,3%/-1,2%</li> <li>• „string sign“ (near occlusion, NASCET): 1-Jahres stroke risk: 90-94%ige Stenose 35,1%, 95-99% (no string) 18,3%, 95-99% (string sign) 11%.5-Jahres Risiko in ECST 90-99%ige Stenose 32%, near occlusion 8%</li> <li>• Zeitpunkt CEA (NASCET): OP-Risiko &lt;30/&gt;30 Tg. 4,8/5,2%</li> <li>• Multimorbidität (NASCET): 2-Jahres stroke risk 17% vs. 39% (BMT) und 9% (CEA +BMT)</li> <li>• Recurrent symptoms (NASCET): 2-Jahres stroke risk 18,6% (BMT und 7.8% CEA) bei einmaliger Symptomatik und 41,2% (vs. 10,8% nach CEA) bei recurrent symptoms</li> <li>• The simple assumption that ALL patients with a symptomatic stenosis &gt;70% will benefit from CEA is untenable. Approximately 75% will not have a stroke if treated medically.</li> <li>• Development of local protocols for patient selection (or exclusion) should involve surgeons and physicians and should take local operative risk into account.</li> <li>• There is anecdotal evidence that the investigation and referral of patients for CEA is taking too long. The ECST and NASCET have identified subgroups who should have expedited investigation and surgery (male sex, 90±99% stenosis, hemispheric symptoms, recurrent events for 46 months, contralateral occlusion, multiple risk factors).</li> <li>• Surgeons must quote their own results and be aware that a high operative risk reduces long-term benefit. Accordingly, in those centres with higher operative death/stroke rate, certain "lower risk" patients should probably be considered for best medical therapy alone.</li> <li>• The ECST and NASCET have shown that the ubiquitous string sign is not associated with a high risk of stroke, and emergency endarterectomy is unnecessary.</li> <li>• It is hoped that pooling of the ECST and NASCET databases will enable more definitive guidelines to be developed regarding who benefits most from CEA.</li> </ul>

<b>Symptomatische Carotisstenose: Subgruppenanalyse der Daten aus ECST und NASCET (Naylor und Rothwell 2003, Fortsetzung)</b>				
<p>Overview of the Principal Results and Secondary Analyses from the European and North American Randomised Trials of Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis</p> <p>Naylor RA et al. EJVES 2003; 26: 115-129</p> <p>Fortsetzung</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontralateraler Carotisverschluss (NASCET): ARR 47,3% nach 2 Jahren (trotz OP Risiko von 14,3%)</li> <li>• Kortikaler (nicht-lakunärer) vs. lakunärer Schlaganfall (NASCET): ARR nach 3 Jahren 15,2% vs. 8-9%</li> <li>• Tandemläsionen (ja/nein, NASCET): 3-Jahres ARR bei 70-84%iger Stenose 22,7%/13,4%, bei 85-99%iger Stenose 37,1%/15,3%</li> <li>• Intracranielle Kollateralen (ja/nein, NASCET): 2-Jahres ARR. 70-84%ige Stenose 18,3%/4,2%, 85-99%ige Stenose 31,4%/13,7%. OP-Risiko erhöht bei fehlenden Kollateralen</li> <li>• Irregulärer vs. glatter Plaque: in ECST 2-Jahres stroke risk (BMT) 26-31% vs. 15-20% bei 80-99%igen Stenosen. In NASCET 2-Jahres ARR bei 75%iger Stenose 19,4% vs. 10,6%, bei 85%iger Stenose 32,4% vs. 10,7%, bei 95%iger Stenose 54% vs. 10,6%</li> </ul>	

**Tabelle 34: Evidenztabelle zur symptomatischen Carotisstenose: Systematisches Review zur Frage des Intervalls zwischen Indikatorereignis und CEA (Rerkasem und Rothwell 2009)**

Quelle	Studiendesign	Interventionen	Endpunkt (EP)/Ergebnisse	Schlussfolgerungen/Kommentare
<b>Symptomatische Carotisstenose: Systematisches Review zur Frage des Intervalls zwischen Indikatorereignis und CEA (Rerkasem und Rothwell 2009)</b>				
<p>Systematic Review of the Operative Risks of Carotid Endarterectomy for Recently Symptomatic Stenosis in Relation to the Timing of Surgery. Rerkasem et al. Stroke. 2009;40:e564-e572</p> <p>Update von</p> <p>Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. Stroke. 2003;34:2290-2301</p>	<p>Systematisches Review, 1980-2008</p> <p>N=494 Artikel zur CEA bei symptomatischer Stenose, n= 47 mit stratifizierten Angaben zum Intervall und zum Outcome</p> <p>Variablen:</p> <p>Perioperatives Risiko der CEA (Tod/Schlaganfall) bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crescendo-TIA (n=301, 9 Studien)</li> <li>• Stroke-in-evolution (n=135, 12 Studien)</li> <li>• Early vs. late CEA in neurologisch stabilen Patienten nach TIA oder Schlaganfall (n=&gt;10.000, &gt;35 Studien)</li> </ul>	CEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The pooled absolute risks of stroke and death after urgent CEA were high in patients with stroke-in-evolution (20.2%, 95% CI 12.0 to 28.4) and in patients with crescendo TIA (11.4%, 6.1 to 16.7), with no trends toward reduced risks in more recent studies.</li> <li>• no significant difference between early and later CEA in neurologically stable patients with recent TIA or nondisabling stroke <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 1 Tag vs. &gt;= 1 Tag, OR 1,6 ( 0,8-3,1), p=0.17</li> <li>○ &lt;1 week versus &gt;=1 week, OR=1.2 ( 0.9- 1.7), p=0.17</li> <li>○ &lt;2 weeks versus &gt;=2 weeks, OR=1.2 (0.9- 1.6) p=0.13</li> <li>○ &lt;3 weeks versus &gt;=3 weeks, OR 1,7 (0,9-3,2) p=0.10</li> <li>○ &lt;4 weeks versus &gt;=4 weeks, OR 1,1 (0,8-1,4) p=0.09</li> <li>○ &lt;6 weeks versus &gt;=6 weeks, OR1,0 (0,4-2,2), p=1.05</li> </ul> </li> </ul>	<p>Emergency CEA for stroke-in-evolution has a high operative risk, but the risk may be somewhat lower in patients with crescendo TIA.</p> <p>Surgery in the first week in neurologically stable patients with TIA or minor stroke is not associated with a substantially higher operative risk than delayed surgery.</p> <p>More data are required on the risk and benefit of more urgent surgery for TIA and minor stroke and for early versus delayed surgery in patients with major nondisabling stroke</p>

**Tabelle 35: Evidenztabelle zur Carotisstenose: RCTs CEA + BMT vs. endovascular therapy + BMT**

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>Leicester 1998</b>				
Naylor AR et al. ( <b>Leicester</b> ) Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. JVS 1998;28:326-34	RCT, single-center, n=23, n=17 treated before suspension of the trial Sympt sten >/=70% No protection device	CEA + BMT (n=10) Versus CAS + BMT (n=7)	<b>Outcomes at 30 days CEA vs. CAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Death, disabling or non-disabling strokes at 30 days 0% vs. 5/7 pat (p=0.0034),</li> <li>3 strokes were disabling at 30 days.</li> </ul>	Data Monitoring Committee invoked the stopping rule and the trial was suspended. The investigators and the Ethics Committee subsequently concluded that the trial could not be restarted--even in an amended format, primarily because of problems with informed consent.
<b>CAVATAS 2001</b>				
Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study ( <b>CAVATAS</b> ): a randomised trial. Lancet 2001; 357: 1729–37	RCT, multi-center, n=22 centers (Europe, Canada, Australia) 1992-1997 69% male, mean age 67yrs Angiography in >80%, mean grade of sten 86% Sympt sten (96%) ITT analysis	CEA (n=253) versus Endovascular (n=252)  26% of endovasc with stents	<b>Primärer Endpunkt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>disabling stroke/death CEA vs. CAS: 6.4% vs.5.9% (n.s.)</li> </ul> <b>Sekundärer Endpunkte CEA vs. CAS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>any stroke &gt; 7 days/death 10,0% vs. 9,9% (n.s.)</li> <li>Cranial neuropathy 8.7% vs. 0%, p&lt;0.0001</li> <li>MI: 1.2% vs. 0% (n.s.)</li> <li>Major groin or neck hematoma 6.7% vs. 1.2%, p&lt;0.0015).</li> <li>recurrent 70–99% ipsilat. Car. sten./occl. 5% vs. 18%, p&lt;0.001).</li> <li>Severe stenosis/occlusion within one year after CAS in 22% vs.17% in endovascular treatment without Stenting (n.s.)</li> <li>Disabling stroke or death after 3 years 14.2% vs. 14.3% (adjusted HR 1.04, 95%CI 0.63–1.70, p=0.9).</li> </ul>	2001: Endovascular treatment had similar major risks and effectiveness at prevention of stroke during 3 years compared with carotid surgery, but with wide CIs. Endovascular treatment had the advantage of avoiding minor complications. <b>Kommentar:</b> sehr hohe Komplikationsraten, keine Centereffekte mitgeteilt, 3 (Endo) bzw. 1 Patient (CEA) verstarb vor der Behandlung, jeweils ein Patient erlitt einen Schlaganfall vor Behandlung (Diese Ereignisse wurden nicht im 30-Tages-Ergebnis gezählt, aber in der Überlebensanalyse), keine PP Analyse
Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study ( <b>CAVATAS</b> ): long-term follow-up of a randomised trial. Ederle et al. Lancet Neurol 2009; 8:898-907	s.o. Median length of follow up in both groups was 5 years (IQR 2–6)	s.o.	<b>Endovascular vs. CEA after 8 years (HR, 95%CI)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Disabling stroke/death 50.2% vs. 45.2%, HR 1.02 (0.79-1.32)</li> <li>Any stroke or periop. death 29.7% vs. 23.5%, HR 1.35 (0.94-1.93)</li> <li>non-periop. stroke/TIA 36.9% vs. 30.2%, HR 1.37 (0.95-1.97)</li> <li>ipsilat. non-periop. stroke 11.3% vs 8.6% (HR 1.22, 0.59–2.54)</li> <li>ipsilat. non-periop. stroke/TIA 19.3% vs 17.2% (1.29, 0.78–2.14)</li> <li>any non-perioperative stroke 21.1% vs 15.4% (1.66, 0.99 –2.80)</li> </ul>	More patients had stroke during follow-up in the endovascular group than in the surgical group, but the rate of ipsilateral non-perioperative stroke was low in both groups and none of the differences in the stroke outcome measures was significant. However, the study was underpowered and the confidence intervals were wide. More long-term data are needed from the ongoing stenting versus endarterectomy trials.

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
Bonati et al. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. <i>Lancet Neurol</i> 2009; 8: 908-917	s.a.	s.a.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe carotid restenosis (<math>\geq 70\%</math>) or occlusion more often in the endovascular arm than in the CEA arm (adjusted HR 3.17, 95% CI 1.89–5.32; <math>p &lt; 0.0001</math>). The estimated 5-year incidence of restenosis was 30.7% in the endovascular arm and 10.5% after CEA</li> <li>endovascular arm with a stent (<math>n=50</math>) had a significantly lower risk of restenosis of <math>\geq 70\%</math> compared with those treated with balloon angioplasty alone (<math>n=145</math>; HR 0.43, 0.19–0.97; <math>p=0.04</math>).</li> <li>Current smoking/history of smoking was a predictor of a <math>\geq 70\%</math> restenosis (2.32, 1.19–4.54; <math>p=0.01</math>)</li> <li>the early finding of moderate stenosis (50–69%) up to 60 days after treatment was associated with the risk of progression to restenosis of 70% or more (3.76, 1.88–7.52; <math>p=0.0002</math>).</li> <li>The composite endpoint of ipsilateral non-periop stroke or TIA occurred more often in patients in whom restenosis of <math>\geq 70\%</math> was diagnosed in the first year after treatment compared with patients without <math>\geq 70\%</math> restenosis (5-year incidence 23% vs 11%; HR 2.18, 1.04–4.54; <math>p=0.04</math>), but the increase in ipsilateral stroke alone was not significant (10% vs 5%; 1.67, 0.54–5.11).</li> </ul>	Restenosis is about three times more common after endovascular treatment than after endarterectomy and is associated with recurrent ipsilateral cerebrovascular symptoms; however, the risk of recurrent ipsilateral stroke is low. Further data are required from on-going trials of stenting versus endarterectomy to ascertain whether long-term ultrasound follow-up is necessary after carotid revascularisation.
<b>WALLSTENT-Studie</b>				
Alberts MJ et al. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. Carotid endarterectomy. <i>Stroke</i> . 2001;32:325 (Abstract). Alberts MJ et al. A randomized trial of carotid stenting versus endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: study design. <i>J Neurovasc Dis</i> 1997;2:228-34	RCT, multi-center, 219 pat with a 60-99% sympt sten (NASCET crit.) Mean age 66 yrs, 66% male Sponsored by Boston Sc.	CEA + BMT ( $n=112$ ) Versus CAS + BMT ( $n=107$ )	<u>Outcome CAS versus CEA</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>30 day peri-procedure complication rate (any stroke or death) 12.1% vs. 4.5% (<math>p = 0.049</math>).</li> <li>2 day peri-procedure complication rate: 7.5% vs. 1.8% (<math>p=0.055</math>)</li> <li>any major stroke: 3.7% vs. 0.9% for CEA (<math>p = 0.204</math>)</li> <li>ipsilateral stroke, procedure-related death, or vascular death within 1 yr 12,1% vs. 3,6% (<math>p=0.022</math>)</li> </ul>	This study did not find that CAS was equivalent to CEA in patients with symptomatic carotid artery stenosis. Based on these data and a futility analysis, the study was terminated before the planned maximum of 700 patients were enrolled.  <u>comment:</u> Study was stopped due to high complication rates after CAS No full-paper available
<b>Beijing 2003</b>				
Zhao XL et al. A follow-up: stroke in patients with bilateral severe carotid stenosis after intervention treatment. <i>Chinese Journal of Clinical Rehabilitation</i> 2003;7:2714-5	RCT, single-center, $n=21$ pat with severe bilateral car sten Allocation unclear	unclear	Not available	Not available

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>KENTUCKY 2001 and 2004</b>				
Brooks WH et al. Carotid Angioplasty and Stenting vs. Carotid Endarterectomy: Randomized Trial in a Community Hospital. ( <b>Kentucky 2001</b> ) J Am Coll Cardiol 2001; 38:1589–95	RCT, single-center, n=104 Mean age 67yrs. Symptomat.>/=70%ige (Angiografie, NASCET Krit.) Stenosen Symptoms <3 months Follow-up 2 yrs.	CEA + BMT (n=51) Versus CAS + BMT (n=53) Wallstent (provided by Boston Sc.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stenosis decreased to an average of 5% after CAS.</li> <li>patency remained satisfactory regardless of the technique as determined by sequential ultrasound.</li> <li>One death occurred in the CEA group (1/51); one transient ischemic attack occurred in the CAS group (1/53); no individual sustained a stroke.</li> <li>The perception of procedurally related pain/discomfort was similar.</li> <li>Hospital stay was similar, although the CAS group tended to be discharged earlier (mean 1.8 days vs. 2.7 days).</li> <li>Complications associated with CAS prolonged hospitalization when compared with those sustaining a CEA-related complication (mean 5.6 days vs. 3.8 days).</li> <li>Return to full activity was achieved within one week by 80% of the CAS group and 67% of the patients receiving CEA.</li> <li>Hospital charges were slightly higher for CAS.</li> </ul>	CAS is equivalent to CEA in reducing carotid stenosis without increased risk for major complications of death/stroke. Because of shortened hospitalization and convalescence, CAS challenges CEA as the preferred treatment of symptomatic carotid stenosis if a reduction in costs can be achieved.
Brooks WH et al. Carotid angioplasty and stenting vs carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. ( <b>Kentucky 2004</b> ). Neurosurgery 2004; 54:318-24	RCT, single-center, n=85 Mean age 67yrs. Asymptomat.>/=80%ige (Angiografie, NASCET Krit.) Stenosen Follow-up 4 yrs.	CEA + BMT (n=42) Versus CAS + BMT (n=43) No protection devices	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stenosis decreased to an average of 5% after CAS. The patency of the reconstructed artery remained satisfactory (ultrasound).</li> <li>No major complications (cerebral ischemia or death).</li> <li>Procedural complications with CAS (n=5) were hypotension and/or bradycardia; those with CEA (n=3) were CNP or complications related to general anesthesia (n=4).</li> <li>Both procedures well tolerated (pain and discomfort).</li> <li>LOS similar in both groups (mean, 1.1 versus 1.2 d). The occurrence of complications prolonged LOS by 3 days (mean, 4.0 versus 4.5 d). Return to full activity was achieved within 1 wk by &gt;85% of pat; all returned to usual lifestyle by 2 wks</li> <li>hospital charges were slightly higher for CAS but costs were similar</li> </ul>	CAS and CEA may be equally effective and safe in treating individuals with asymptomatic carotid stenosis.

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>SPACE 1</b>				
Ringleb PA et al. 30 day results from the <b>SPACE</b> trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: A randomized non-inferiority trial. Lancet. 2006;368:1239–1247 <b>Second interim analysis</b>	RCT, 2001-2006 35 centers, GER, CH, AUS, N=1200, 72% male sympt. >50% Sten (NASCET crit, DSA, US, MRA symptoms <180 d: AF, TIA, S <3 mod. RS Non-inferiority design ITT and PP analysis	CEA + BMT (n=584) Versus CAS + BMT (n=599)	<u>Primary EP CAS vs. CEA</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>proc ipsilat stroke/death: 6.84% vs. 6.34% (ITT), AD, 0,51% (90%CI -1.89-2.91, OR 1.09 (95%CI 0.69-1.72), p=0.09</li> <li>proc ipsilat stroke/death: 6.95% vs. 5.64% (PP), AD 1,32% (90%CI -1.10-3.76)</li> </ul> secondary EP and subgroups s. below	SPACE failed to prove non-inferiority of CAS compared with CEA for the periprocedural complication rate. The results of this trial do not justify the widespread use in the short-term of CAS for treatment of carotid-artery stenoses. Results at 6–24 months are awaited.
Stingele R et al. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the <b>SPACE</b> study. Lancet Neurol 2008; 7:216-22.	N=1214 Patienten (1196 ausgewertet) Subgruppenanalyse für den Einfluss von 6 Variablen auf den primärer EP ( periproz. ipsilateraler S/T)	CEA + BMT (n=589) Versus CAS + BMT (n=607)	<u>Risk of ipsilateral stroke or death CAS vs. CEA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensalter &lt;/= 62 Jahre 2,2% vs. 8,1%, 62-68 Jahre 2,8% vs. 4,3%, 68-75 Jahre 10,8% vs. 3,9%, &gt;75 Jahre 11% vs. 5,6%</li> <li>Männer 6,3% vs. 5,5%; Frauen 8,3% vs. 5,6%</li> <li>Qualifizierendes Ereignis AF: 3,3% vs. 3,4%, TIA 8,3% vs. 5,2%, S 6,6% vs. 7,5%, andere 6,7% vs. =%, multipel 9,8% vs. 1,8%</li> <li>Kontralaterale Stenose/Verschluss 2,6% vs. 12,8%</li> <li>Rechte Seite 7,7% vs. 4,9%, linke Seite 6% vs. 6,1%</li> <li>Stenosegrad &lt;60% 8,8% vs. 2,1%, 60-69% 3,3% vs. 4%, 70-70% 12,3% vs. 7%, 80-89% 7,2% vs. 6,6%, &gt;=90% 5,6% vs. 7,7%</li> <li>The risk of ipsilateral stroke or death increased significantly with age in the CAS group (p=0.001) but not in the CEA group (p=0.534). Classification and regression tree analysis showed that the age that gave the greatest separation between high-risk and low-risk populations who had CAS was 68 years: the rate of primary outcome events was 2.7% in patients who were 68 years old or younger and 10.8% in older patients.</li> <li>When age was used as a continuous variable, the estimated relative risk increase (OR) was 7,2% (95% CI 2,8–11,7%) per year of age in the CAS group (p=0.001)</li> <li>Other variables did not differ between the CEA and CAS groups.</li> </ul>	Of the predefined covariates, only age was significantly associated with the risk of stroke and death. The lower risk after CAS versus CEA in patients up to 68 years of age was not detectable in older patients. This finding should be interpreted with caution because of the drawbacks of post-hoc analyses.  Kommentar: keine PP Analyse keine Angaben zum EP "Jeder prozedurale S/T"

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
Fiehler J et al. Differences in complication rates among the centres in the <b>SPACE</b> study. <i>Neuroradiology</i> (2008) 50:1049–1053	centers were categorized in class I (>/=25 pat enrolled), class II (10-24 apt enrolled (class III (</=10 pat enrolled) random effects logistic regression analysis	s.a.	<ul style="list-style-type: none"> <li>CAS: increase in ipsilat stroke/death (pOE) with decreasing no of pat enrolled (<math>-0.0190 \pm 0.0085</math>, <math>p=0.025</math>, deviance 35.7 with 32 df)</li> <li>CEA: no such effect (<math>-0.010 \pm 0.008</math>, <math>p=0.24</math>, dev 39.8 with 32df)</li> <li>significant interaction between treatment, no. of pat per centre and SOE (any stroke/death, <math>p=0.023</math>). The OR for sOE in the enrolment classes (CAS vs. CEA) were 0.98 (95% CI 0.50–1.94, <math>p=0.95</math>) for class I, 1.13 (95% CI 0.47–2.77, <math>p=0.77</math>) for class II and 11.56 (95% CI 1.40–253.45, <math>p=0.01</math>) for class III centres.</li> </ul>	Despite rigorous standardisation and quality requirements for operator qualification, there seemed to be a decrease in complication rate with increasing patient enrolment numbers in the CAS arm while this signal could not be detected in the CEA arm of SPACE.
Eckstein HH, Ringleb PA et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy ( <b>SPACE</b> ) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. <i>Lancet Neurol</i> 2008; 7: 893–902. Final analysis	See above 89% of all pat with a 2-year follow-up Definition der Rezidivstenose: ITT and PP analysis	ITT-Analyse: CEA + BMT (n=589) Versus CAS + BMT (=607)  PP-Analyse: CEA + BMT (n=563) Versus CAS + BMT (=573)	<p><u>30-Tages-Outcome measures CAS vs. CEA (ITT und PP), (95%CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>proc. Ipsilat.stroke/death ITT: 6.9% vs. 6.5% (RR 1.07 (0.70-1.63), AD 0.47% (-2.41-3.35, <math>p=0.09</math>); PP 6.8% vs. 5.5% (RR 1.24, 0.78-1.95), AD 1.3% (-1.53%-4.17%).</li> <li>Any proc. stroke/death ITT: 7.4% vs. 6.6% (RR 1.12, 0.74-1.69), PP 7.3% vs. 5.7% (RR 1.29, 0.83-2.01)</li> <li>Any disabling proc. stroke/death ITT: 5.1% vs. 3.9% (RR 1.31, 0.78-2.21), PP 4.9% vs. 3.2% (RR 1.53, 0.82-2.93)</li> </ul> <p><u>2-yrs -outcomes CAS vs. CEA (ITT und PP) (HR, 95%CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>any proc s/d + ipsilat ischaemic strokes up to 2 yrs ITT 9.5% vs 8.8%; HR 1.10 (0.75 – 1.61); PP 9.4% vs 7.8%; HR 1.23 (0.82-1.83)</li> <li>any disabl proc s/d + ipsilat disable ischemic strokes up to 2 yrs ITT 5.7% vs 4.7%; HR 1.24 (0.7-2.05); PP 5.5% vs 4.0%; HR 1,41 (0.82-2.41)</li> <li>ipsilat stroke between day 31 and two yrs ITT 2.2% vs. 1.9%, RR1.17 (0.51-2.70); PP 2.3% vs. 2%, RR 1.18(0.51-2.73)</li> <li>recurrent stenosis of 70% or more: ITT 10.7% vs 4.6% (<math>p=0.0009</math>); PP 11.1% vs 4.6% (<math>p=0.0007</math>),</li> <li>two incidences of rec sten after CAS led to neurolog symptoms.</li> </ul> <p><u>Subgroups after two yrs CAS vs. CEA (ITT and PP), (HR 95%CI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>age &lt;68 yrs ITT: 5% vs. 9%, HR 0.54 (0.28-1.03); PP 4.8% vs. 8%, HR 0,57 ( 0,29-1,14)</li> <li>age &gt;= 68 Jahre ITT: 13.7% vs. 8.6%, HR 1.80 (0.96-3.40); PP 13.8% vs. 7.6%, HR 2.00, (0.90-4.44)</li> <li>Multiple Indikator-Events ITT 19.2% vs. 1.8%, HR 10.7 (1.24-91.5) PP 21% vs. 1.9%, HR 11.8 (1.37-102)</li> <li>Contralat sten 70-99%/occl: CAS lower compl rates (n.s.)</li> <li>No significant differences for male vs. female, right or left side, grade of sten, single indicator event (AF, TIA, stroke)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>After 2 years' follow-up, the rate of recurrent ipsilateral ischaemic strokes is similar for both treatment groups.</li> <li>The incidence of recurrent carotid stenosis at 2 yrs, as defined by ultrasound, is significantly higher after CAS.</li> <li>However, it cannot be excluded that the degree of in-stent stenosis is slightly overestimated by conventional ultrasound criteria.</li> </ul>

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>EVA 3 S</b>				
Carotid Angioplasty and Stenting With and Without Cerebral Protection: Clinical Alert from the Endarterectomy vs Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis ( <b>EVA-3S</b> ) Trial. Stroke 2004;35:e18-e2	RCT, multi-center, France	CAS + BMT mit/ohne Protektion (n=80)	any stroke/death with/without cerebral protection 10,3%/26,7% (age-adjusted OR 2,5 (95%CI 0,6-10,8))	Although this result was not based on a randomized comparison of unprotected versus protected CAS, it suggests that the use of cerebral protection devices during CAS reduces periprocedural strokes.
Mas JL et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis ( <b>EVA-3S</b> ). NEJM 2006;355:1660–1671.	RCT, multi-center, n=527 pat (520 assessed in ITT analysis) 2000-2005 Mean age 70yrs, 75% male Non-inferiority design No upper age limit 60-99%ige sympt sten (NASCET crit, DAS or US+MRA) symptoms <120 days	CEA + BMT (n=259) Versus CAS + BMT (n=261)  91% CAS with cerebral protection (obligatory since 2003)	<u>Outcomes CEA vs. CAS</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>30-day incidence of any stroke or death 3.9% vs.9,6% (p=0.01). Relative risk of any stroke or death after CAS as compared with CEA was 2.5 (95% CI, 1.2-5.1).</li> <li>The 30-day incidence of any disabling stroke or death was 1.5% vs. 3,4% (p=0.26); Relative risk was 2.2 (95% CI, 0.7-7.2).</li> <li>any stroke or death at 6 months: 6.1% vs. 11.7% (p=0.02)</li> <li>any proc stroke or death + ipsilat strokes at 6 months: 4.2% vs. 10.2% (p = 0.008)</li> <li>Myocardial infarction 0,4% vs. 0,8% (n.s.)</li> <li>major local complications (hematoma, false aneurysm, lower limb arterial occlusion) 1,2% vs. 3,1% (n.s.)</li> <li>systemic complications (mainly pulmonary) 1,9% vs.3,1% (n.s.)</li> <li>Cranial-nerve injury 7,7% vs. 1,1% (p&lt;0,001).</li> </ul>	In this study of patients with symptomatic carotid stenosis of 60% or more, the rate of death and stroke at 1 and 6 months were lower with endarterectomy than with stenting.  <u>Kommentar:</u> Study was stopped due to high complications rates after CAS
Mas JL et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis ( <b>EVA-3S</b> ) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. Lancet Neurol 2008; 7: 885–92.	s.o.	s.o.	Outcomes of CAS vs. CEA after 4 years: <ul style="list-style-type: none"> <li>proc stroke or death and non-proc ipsilat stroke rates 11.1% vs 6.2%, [HR] 1.97, 95% CI 1.06–3.67; p=0.03).</li> <li>The HR for proc disabling stroke or death and non-procedural fatal or disabling ipsilateral stroke was 2.00 (0.75–5.33; p=0.17)</li> <li>After the periprocedural period, the risk of ipsilat stroke was low and similar in both groups. For any stroke or proc death, the HR was 1.77 (1.03–3.02; p=0.04). For any stroke or death, the HR was 1.39 (0.96–2.00; p=0.08).</li> </ul> <u>Subgroups:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Higher risk associated with CAS in men, in patients aged 70 years or older, in those with prior stroke, and in those who had stroke as a qualifying event compared with those who had cerebral TIA and ocular events.</li> </ul>	The results of this study suggest that CAS is as effective as CEA for middle-term prevention of ipsilateral stroke, but the safety of CAS needs to be improved before it can be used as an alternative to CEA in patients with symptomatic carotid stenosis.

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>SAPPHIRE</b>				
Yadav JS et al. for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators* ( <b>SAPPHIRE</b> ) Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. NEJM 2004; 351: 493-501	RCT, multizentrisch, 29 centres, n=334, mean age 73yrs (46-91), male 67% 2000-2002 Non-inferiority design, ITT Asympt. (>/=80%) und sympt. Stenosen (>/=50%), NASCET criteria <u>Criteria for high risk (at least one factor):</u> Clinically significant cardiac disease (congestive heart failure, stress test, or need for open-heart surgery), Severe pulmonary disease; Contralateral carotid occlusion; Contralateral laryngeal-nerve palsy; Previous radical neck surgery or radiation; Recurrent stenosis after CEA; Age >80 yr Use of protection system in 95,6% Sponsored by Cordis	CEA +BMT (n=167) Versus CAS +BMT (n=167)  N=413 patients outside the trial in a CAS registry (n=407), or a CEA registry (n=7)	<u>Primary EP:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>death, stroke, or myocardial infarction within 30 days after the intervention or death or ipsilateral stroke between 31 days and 1 year: CAS 12,2% vs. CEA 20,1% (AD 7.9%, 95%CI 16.4-0.7, p=0.004 for noninferiority, and P=0.053 for superiority).</li> </ul> <u>Secondary EP CAS vs. CEA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>30-day death rate 1.2% vs. 2.5% (n.s.)</li> <li>30-day stroke rate 3.6% vs. 3.1% (n.s.)</li> <li>30-day rate of MI: 2.4% vs. 6.1%, &gt;80% non-q-wave, (n.s)</li> <li>30-day rate of s/d/MI 4.8% vs. 9.8% (p=0.09)</li> <li>30-day s/d rate+ipsilat strokes at one yr: 5.5% vs. 8.4% (n.s.)</li> <li>Death rate at one yr 7.4% vs. 13.5% (p=0.08)</li> <li>primary EP in sympt pat: 16.8% vs. 16.5% (p=0.95)</li> <li>primary 30-day EP in sympt pat: 2.1% vs. 9.3% (p=0.18)</li> <li>primary EP in asympt pat: 9.9% vs. 21.5% (p=0.02)</li> <li>primary 30-day EP in asymp pat: 5.4% vs. 10.2% (p=0.20)</li> <li>carotid revascularization at one yr: 0,6% vs. 4.3%; P=0.04).</li> <li>Estimated rate of cranial-nerve palsy at one yr: 0% vs. 4.9% (p=0.004)</li> <li>Estimated rate of target-vessel revascularization at one yr 0,6% vs. 4.3% (p=0.04)</li> </ul>	Among patients with severe carotid-artery stenosis and coexisting conditions, CAS with the use of an emboli-protection device is not inferior to CEA. <u>Comments:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primary author was suspected to have an conflict of interest, some co-authors were employees from Cordis</li> <li>Mix of asymptomatic (about 70%) and symptomatic patients (about 30%)</li> <li>Also recurrent stenoses were added (22% of patients)</li> <li>primary endpoint quite unusual including non-q-wave-infarcts</li> <li>The trial was terminated early because of a slowdown in recruitment.</li> </ul>
Gurm HS et al. for the <b>SAPPHIRE</b> investigators. Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. NEJM 2008; 338: 1572-9	s.o. follow-up three yrs	s.o. data of 260 patients were available after 3 yrs (CAS group 85.6%, CEA group 70.1%)	<u>3 yrs outcomes CAS vs. CEA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procedural d/s/MI (30 days) or death or ipsilateral stroke within 3 yrs: 24.6% vs. 26.9%; AD -2.3%; 95%CI, -11.8 to 7.0), p=0.71.</li> <li>Death rate 18.6% vs. 21% (n.s.)</li> <li>Stroke rate 9% vs. 9% (n.s.)</li> <li>There were 15 strokes in each of the two groups, of which 11 in the CAS group and 9 in the CEA group were ipsilateral.</li> </ul>	In our trial of patients with severe carotid artery stenosis and increased surgical risk, no significant difference could be shown in long-term outcomes between patients who underwent CAS with an emboli-protection device and those who underwent CEA. <u>Comments see above</u>

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>TESCAS 2006 (China)</b>				
Ling F, Jiao LQ. Preliminary report of trial of endarterectomy versus stenting for the treatment of carotid atherosclerotic stenosis in china ( <b>TESCAS-C</b> ). Chinese J Cerebrovasc Dis. 2006;3:4-8.	RCT, multi-center asympt. and sympt. sten Randomization unclear BMT unclear Protection unclear	CEA (n=84) Versus CAS (n=82)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Death, stroke or MI at 30 days after treatment plus ipsilateral stroke between 31 days and 6 months after treatment: 9,7% after CAS and 11,9% after CEA</li> </ul>	Engl. Abstract, Publikation in Chinesisch (s. Cochrane Review) Keine weitergehenden Informationen erhältlich
<b>BACASS 2008</b>				
Hoffmann A et al. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. A prospective, randomised trial with long term follow up (BACASS). Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie 2008;159:84-89.	RCT, single-center, 1998-2002, n=20 pat Symp sten >=70% 82 pat were screened 80% male, mean age 68yrs	CEA + BMT (n=10) Versus CAS + BMT (n=10) With protection device	<u>Primary outcome CEA vs CAS</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>periprocedural stroke, death or MI: 10% (one non-disabling stroke vs. 0% (0/10))</li> </ul> <u>Secondary outcome CEA vs. CAS</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>During follow-up (48.1 +/- 21.3 months with CAS and 43.5 +/- 19.5 months with CEA) neither strokes nor myocardial infarctions occurred in both groups.</li> <li>LOS was 3.5+/-1.8 days for CAS vs 7.3 +/-3.3 days for CEA</li> <li>No difference in peri-interventional TIA, haematoma, cranial nerve paralysis, patency and stroke prevention</li> </ul>	CAS and CEA seem to be comparably safe in our setting. More importantly, data useful for a systematic meta-analysis are provided, which include long-term results.

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>ICSS (CAVATAS 2)</b>				
<p>Featherstone R et al. on behalf of the ICSS Investigators International Carotid Stenting Study: Protocol for a Randomised Clinical Trial Comparing Carotid Stenting with Endarterectomy in Symptomatic Carotid Artery Stenosis. Cerebrovasc Dis 2004;18:69-74</p> <p>Brown MM et al. on behalf of the ICSS Investigators. Safety results of the International Carotid Stenting Study (ICSS): Early outcome of patients randomised between carotid stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis XVIII European Stroke Conference. Large Clinical-Trials Session Abstract 3. Presented May 27, 2009.</p> <p>Further informations available on <a href="http://www.cavatas.com/">http://www.cavatas.com/</a></p>	<p>RCT, multicenter (n=1713 pat in 50 centres, 3 pat excluded from analysis, 15 countries, mainly UK, Netherlands, Sweden, Australia)</p> <p>Recruitment 2002 - 2008</p> <p>Sympt sten <math>\geq</math>50% (NASCET crit)</p> <p>Age &gt;40 yrs &gt;(no upper limit), mean age 70yrs, male 71%</p> <p>ITT and PP analysis</p>	<p><u>ITT analysis</u></p> <p>CEA + BMT (n=857)</p> <p>Versus</p> <p>CAS + BMT (n=853)</p> <p><u>PP analysis</u></p> <p>CEA + BMT (n=821)</p> <p>Versus</p> <p>CAS + BMT (n=828)</p>	<p><b>Preliminary, since no data have been published yet</b></p> <p><u>Primary EP:</u> long-term survival free of disabling stroke (data not available yet)</p> <p><u>Secondary outcome measures (rand - 120 d) CAS vs. CEA (HR, 95%CI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stroke/death or periproc MI: 8.5% vs. 5.1% (HR 1.73 (1.18-2.52), p=0.004 (ITT))</li> <li>Stroke/death or periproc MI: 7.4% vs. 4.0% (HR 1.83 (1.21-2.77), p=0.003 (PP))</li> <li>Any stroke: 7.7% vs.4% (HR 1.97, 1.30-2.99), p=0.001 (ITT) and 7% vs. 3.3% (HR 2.13, 1.36-3.33), p=0.001 in the PP analysis</li> <li>Death: 2.3% vs. 0.8% (HR 2.76, 1.16-6.56), p=0.017 (ITT)</li> <li>Stroke/death: 8.5% vs. 4.6% (HR 1.91, 1.29-2.82), p=0.001 (ITT)</li> <li>Disabling stroke or death: 4% vs.3.1% (HR 1.33,0.80-2.21), p=0.28 (ITT)</li> <li>Any MI: 3 vs. 4 pat (n.s.)</li> <li>CNP 0,1% vs.5,1% (disabling CNP 0.1% vs. 0.1%), ITT</li> <li>Severe hematoma 1% vs. 3.3%, ITT</li> </ul> <p><u>Subgroups: predictive for an increased risk with CAS (HR, 95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>age <math>\geq</math> 70yrs (HR 1.86, 1.17-2.95)</li> <li>male gender (HR 2.25, 1.40-3.67)</li> <li>Diabetes no (HR 1.69, 1.08-2.64)</li> <li>treated hypertension no (HR 3.25, 1.47-7.20)</li> <li>70-99% sten (HR 1.79, 1.21-2.65),</li> <li>stroke as an indicator event (HR 2.12, 1.26-3.55)</li> <li>multiple events no (HR 2.22, 1.38-3.58)</li> <li>contralateral 0-49% sten (HR 1.76, 1.09-2.85)</li> <li>experienced (vs. supervised) centre (HR 1.83, 1.22-2.74)</li> <li>centre size &lt;50pts (vs. <math>\geq</math>50 pat) (HR 2.51, 1.35-4.70)</li> <li>time from event &gt;14days (HR 1.82, 1.17-2.82)</li> </ul> <p><u>MRI substudy (5 centres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>new ischemia 46.3% vs. 14.1% (OR 5.24, 2.61-10.53), p&lt;0.001</li> </ul>	<p><b>Preliminary, since no data have been published yet</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Strong evidence that CEA is safer than CAS in the primary ITT analysis (any stroke, death or periproc MI, 8.5% v 5.1%, p=004)</li> <li>Twice as many strokes after CAS than after CEA in the per-protocol analysis (7.0% v 3.3%, p=0.001)</li> <li>Difference largely driven by non-disabling stroke</li> <li>Higher 30 day risk of any cranial nerve palsy and haematoma in CEA arm compared to CAS arm.</li> <li>Blinded MRI substudy supports the results of the main study and makes it unlikely that the difference is the result of bias</li> <li>CEA is the treatment of choice for suitable patients with recently symptomatic carotid stenosis</li> </ul>

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>CREST 2010</b>				
Hobson RW et al. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the <b>CREST</b> lead-in phase. <i>JVS</i> 2004;40:1106-11  Hobson RW II. Update on the Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stent Trial ( <b>CREST</b> ) protocol. <i>J Am Coll Surg</i> 2002;194(1Suppl):S9-14.	RCT, prosp., multicenter „to assess the differential efficacy of CEA and CAS in preventing stroke, MI, and death in the 30-day periprocedural period, and ipsilateral stroke over the FU period“  Sympt. (>50%) und asympt. (>70%) Stenosen  Ab 18 Jahre, keine obere Altersgrenze	CEA + BMT  Versus  CAS + BMT	<u>Lead-in-Phase CAS:</u>  Schlaganfall/Tod (30 Tage) nach CAS: <80 vs. >/=80.LJ: 3,2% vs. 12,1% (p<0.0001)	Interim results from the lead-in phase of CREST show that the periprocedural risk of stroke and death after CAS increases with age in the course of a credentialing registry. This effect is not mediated by potential confounding factors. Randomized trial data are needed to compare the CAS versus CEA periprocedural risk of stroke and death by age. Pending results from randomized studies, care should be taken when CAS is performed in older patient populations.
Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A et al. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). <i>Lancet Neurol</i> 2011.	“when CREST was designed in the late 1990s, prespecified plans for sex-specific subgroup analyses were included, as were recruitment strategies targeted for women. A recruitment goal of 40% women was set to provide reasonable power to detect potential treatment differences between sexes—ie, to assess whether the overall difference in risk between carotid artery stenting and carotid endarterectomy is shared equally by men and women. We present the results of this a-priori plan”	See above	<u>Primary endpoint (procedural stroke or death or MI plus postprocedural ipsilateral stroke:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Men: 6.8% after CEA and 6.2% after CAS, p= 0.94</li> <li>Women: 6.7% after CEA and 8.9% after CAS, p=0.24</li> </ul> <u>procedural stroke or death or MI:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Men: 4.9% after CEA and 4.3% after CAS, p= 0.64</li> <li>Women: 3.8% after CEA and 6.8% after CAS, p=0.047</li> </ul> <u>Myocardial infarction</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Men: 2.6% after CEA and 0.9% after CAS, p=0.015</li> <li>Women: 1.7% after CEA and 1.5% after CAS, p=0.87</li> </ul> <u>Any procedural stroke</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Men: 2.4% after CEA and 3.3% after CAS, p=0.26</li> <li>Women: 2.2% after CEA and 5.5% after CAS, p=0.013</li> </ul> <u>Any procedural stroke plus any postprocedural ipsilateral stroke</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Men: 4.5% after CEA and 5.2% after CAS, p=0.22</li> <li>Women: 5.0% after CEA and 7.8% after CAS, p=0.11</li> </ul> <u>Any procedural stroke or death</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Men: 2.4% after CEA and 3.7% after CAS, p=0.13</li> <li>Women: 2.2% after CEA and 5.5% after CAS, p=0.013</li> </ul> <u>Any procedural stroke or death or postprocedural ipsilateral stroke</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Men: 4.5% after CEA and 5.6% after CAS, p=0.12</li> <li>Women: 5.0% after CEA and 7.8% after CAS, p=0.11</li> </ul>	“Periprocedural risk of events seems to be higher in women who have carotid artery stenting than those who have carotid endarterectomy whereas there is little difference in men. Additional data are needed to confirm whether this differential risk should be taken into account in decisions for treatment of carotid disease in women

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<p>Brott TG, Hobson RW, Howard G et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med 2010;363(1):11-23.</p> <p>Sheff AJ, Roubin G, Howard G, et al. Design of the Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST). Int J Stroke 2010;5:40-6.</p>	<p>RCT, prospect, multicenter (108 centers in USA, 9 centers in Kanada), 477 Chirurgen, 224 Interventionalisten</p> <p>“The primary aim of the Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST) was to compare the outcomes of carotid artery stenting with those of carotid endarterectomy among patients with symptomatic or asymptomatic extracranial carotid stenosis”</p> <p>Sympt. (&gt;50%) und asympt. (&gt;70%, seit 2005) stenoses 18 Jahre, keine obere Altersgrenze</p>	<p>CEA + BMT</p> <p>Versus</p> <p>CAS + BMT</p> <p>2522 pat randomized (1271 CAS, 1251 CEA)</p> <p>Superiority design</p>	<p><u>Primary outcome CEA vs CAS:</u> composite of stroke, myocardial infarction, or death from any cause during the periprocedural period or ipsilateral stroke within 4 years after randomization was 4.5% after CEA and 5.2% after CAS, p=0.38</p> <p><u>Secondary outcome CEA vs. CAS (periprocedural period)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periprocedural death 0.3% after CEA and 0.6% after CAS, p=0.18</li> <li>• Any periprocedural stroke after CEA 2.3% and 4.1% after CAS, p=0.01</li> <li>• Any periprocedural stroke or death 2.3% after CEA and 4.4% after CAS, p=0.005</li> <li>• Any major ipsilateral periprocedural stroke 0.3% after CEA and 0.9% after CAS, p=0.09</li> <li>• Any minor ipsilateral periprocedural stroke 1.4% after CEA and 2.9% after CAS, p=0.009</li> <li>• Any periprocedural stroke 1.4% after CEA and 2.9% after CAS, p=0.009</li> <li>• Myocardial infarction 2.3% after CEA and 1.1% after CAS, p=0.03</li> </ul> <p><u>Secondary outcome CEA vs. CAS (periprocedural + postprocedural)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Any periprocedural stroke or death plus any ipsilateral stroke 4.7% after CEA and 6.4% after CAS , p=0.03</li> <li>• Any procedural and postprocedural stroke after CEA 7.9% after CEA and 10.2% after CS , p=0.03</li> <li>• Any major ipsilateral procedural and postprocedural stroke 0.5% after CEA and 1.4% after CAS, p=0.05</li> <li>• Any minor ipsilateral procedural and postprocedural stroke 3.5% after CEA and 4.5% after CAS, p=0.10</li> <li>• Any periprocedural stroke or postprocedural ipsilateral stroke 4.7% after CEA and 6.2% after CAS , p=0.049</li> <li>• Any periprocedural stroke or death or postprocedural ipsilateral stroke 4.7% after CEA and 6.4% after CAS , p=0.03</li> </ul>	<p>“In conclusion, carotid revascularization performed by highly qualified surgeons and interventionists is effective and safe. Stroke was more likely after carotid-artery stenting. Myocardial infarction was more likely after carotid endarterectomy, but the effect on the quality of life was less than the effect of stroke. Younger patients had slightly fewer events after carotid-artery stenting than after carotid endarterectomy; older patients had fewer events after carotid endarterectomy. The low absolute risk of recurrent stroke suggests that both carotid-artery stenting and carotid endarterectomy are clinically durable and may also reflect advances in medical therapy”</p>

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
CREST asympt vs symptomatisch	s.o.	s.o.	<p><u>Periprocedural results in asymptomatic patients (n=1.181):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any periprocedural stroke or death or MI 3.6% after CEA and 3.5% after CAS, p=0.96</li> <li>Any periprocedural stroke or postprocedural ipsilateral stroke 1.4% after CEA and 2.5% after CAS, p=0.15</li> <li>Any periprocedural stroke or death or postprocedural ipsilateral stroke 1.4% after CEA and 2.5% after CAS, p=0.15</li> <li>Periprocedural myocardial infarction 2.2% after CEA and 1.2% after CAS, p=0.20</li> </ul> <p><u>Peri- + postprocedural results in asymptomatic patients (n=1.181):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any periprocedural stroke or death or MI or postprocedural ipsilateral stroke 4.9% after CEA and 5.6% after CAS, p=0.56</li> <li>Any periprocedural stroke or death or postprocedural ipsilateral stroke 2.7% after CEA and 4.5% after CAS, p=0.07</li> <li>Any periprocedural stroke or postprocedural ipsilateral stroke 2.7% after CEA and 4.5% after CAS, p=0.07</li> </ul> <p><u>Periprocedural results in symptomatic patients (n=1.321):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any periprocedural stroke or death or MI 5.4% after CEA and 6.7% after CAS, p=0.30</li> <li>Any periprocedural stroke or postprocedural ipsilateral stroke 3.2% after CEA and 5.5% after CAS, p=0.04</li> <li>Any periprocedural stroke or death or postprocedural ipsilateral stroke 3.2% after CEA and 6.0% after CAS, p=0.02</li> <li>Periprocedural myocardial infarction 2.3% after CEA and 1.0% after CAS, p=0.08</li> </ul> <p><u>Peri- + postprocedural results in symptomatic patients (n=1.321):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any periprocedural stroke or death or MI or postprocedural ipsilateral stroke 6.5% after CEA and 8.0% after CAS, p=0.14</li> <li>Any periprocedural stroke or death or postprocedural ipsilateral stroke 2.7% after CEA and 4.5% after CAS, p=0.07</li> <li>Any periprocedural stroke or postprocedural ipsilateral stroke 6.4% after CEA and 7.6% after CAS, p=0.25</li> </ul>	

Tabelle 36: Evidenztabelle zur Carotisstenose: Cochrane Review 2007/2009 CEA + BMT vs. endovascular therapy + BMT

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>COCHRANE REVIEW 2007/2009</b>				
<p>Ederle J et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis (Cochrane Review). In: <i>The Cochrane Library</i>, 2009 Issue 4.</p> <p>Ederle J et al.: Randomized Controlled Trials Comparing Endarterectomy and Endovascular Treatment for Carotid Artery Stenosis: A Cochrane Systematic Review</p> <p>Stroke 2009; 40: 1373-1380</p>	<p>Cochrane Review</p> <p>10 trials with 3178 pat: BACASS 2008, CAVATAS 2001, EVA 3 S 2006, SPACE 2006/2007, Kentucky 2001 and 2004, Leicester 1998, SAPHIRE 2004, TESCAS 2006, WALLSTENT Trial 2001</p> <p>In the 2007 version also a study from Beijing (2003, but without available data) and a group of 40 medically treated pat in CAVATAS who were not suitable for CEA (CAVATAS-Med 2007) were included</p>	<p>CEA + BMT</p> <p>Versus</p> <p>Endovascular treatment + BMT</p> <p>(only in CAVATAS in 158/253 pat no stents were used)</p> <p>Cerebral protection devices were used in BACASS (100%) SAPHIRE (100%), EVA 3 S (85%), SPACE (25%), but not in the other trials</p>	<p><u>Safety</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any stroke/death &lt;30 days in favour of CEA (OR endovascular: CEA 1.40, 95% CI 1.04 to 1.88, P=0.03, fixed-effect model).</li> <li>Any stroke/death &lt;30 days in favour of CEA (OR endovascular: CEA 1.53, 95% CI 0.89 - 2.62, P=0.12, random-effect model)</li> <li>disabling stroke or death (OR 1.30, 95% CI 0.87-1.96, P=0.21, fixed-effect model)</li> <li>stroke alone (OR 1.37, 0.99-1.90, P=0.06),</li> <li>disabling stroke (OR 1.51, 95% CI 0.95-2.41, P=0.08)</li> <li>death (OR 1.14, 95% CI 0.54 to 2.40, P=0.73).</li> <li>OR for CNP was significantly in favor of CAS using both the Peto fixed-effect model (OR 0.16, 95% CI 0.09 to 0.28, P=0.00001; and the random-effects model (OR 0.10, 95% CI 0.04-0.29, P=0.0001).</li> <li>CAS did not differ in avoiding MI &lt;30 days, calculating the OR ,Peto fixed-effect model (OR 0.24, CI 0.05 to 1.04, P=0.06</li> <li>Comparing pat with the use of a cerebral protection device and those stented without a protection device, the OR was not significantly different (OR [protection: no protection] 0.75, 95% CI 0.38 to 1.45, P=0.39)</li> </ul> <p><u>Efficacy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OR for death or stroke at 24 months after randomization was not statistically significant (OR 1.26, 95% CI 0.83-1.90, P=0.28).</li> </ul> <p><u>Safety and efficacy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The OR for any stroke or death at 30 days plus ipsilat stroke between 31 days and 6 months after randomization calculated using the Peto fixed-effect model, significantly favored surgery (OR 1.53, 95% CI 1.14 to 2.05, P=0.005;</li> <li>Applying the random-effects model led to a widening of the CI, but the result remained statistically significant (OR 1.58, 95% CI 1.07 to 2.35, P=0.02).</li> </ul>	<p>The data are difficult to interpret because the trials are heterogeneous. Five trials were stopped early, perhaps leading to an overestimate of the risks of endovascular treatment. The results do not support a change in clinical practice away from recommending CEA as the treatment of choice for suitable carotid artery stenosis but support continued recruitment in the large ongoing trials (Stroke 2009)</p> <p><u>Comments:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>significant heterogeneity among the stopped trials p=0.03) and the whole group of trials p=0.02)</li> <li>Statistically significant heterogeneity among trials when calculating the OR for stroke , p=0.009).</li> <li>No OR for asymptomatic stenosis were calculated (due to lack of data)</li> </ul>

**Tabelle 37: Evidenztabelle zu Systematischen Reviews und Metaanalysen: CEA + BMT vs. CAS + BMT**

Source	Design of the study	Interventions	Endpoints (EP)/ results	Conclusions/comments
<b>Metaanalysen/Systematische Reviews</b>				
Roffi M et al. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. Eur Heart J 2009; 30: 2693-2704	Meta-analysis of 10 RCTs comparing CAS with CEA in 4648 mainly symptomatic patients (including ICSS safety data and SAPPHERE)	CEA + BMT (n=2334) Versus CAS + BMT (n=2314)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CAS was associated with a significant increased death or stroke rate at 30 days compared with CEA (OR 1.60, 95% CI 1.26–2.02).</li> <li>Beyond 30 days, long-term follow-up reported suggest that both techniques are equivalent in terms of stroke prevention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CAS is inferior to CEA in terms of s/d at 30 days.</li> <li>Beyond 30 d, both techniques are equivalent in terms of stroke prevention.</li> <li>The majority of the RCTs had inadequate requirements in terms of endovascular expertise and did not mandate the use of EPDs.</li> <li>Large-scale high-quality registries have reported results in the range of current recommendation for CEA even in patients at high risk for surgery.</li> <li>Until further data become available, the performance of CAS should be limited to protocols or centres of excellence and targeted especially to patients at high risk for surgery.</li> </ul>
Meier P et al. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. BMJ 2010;340:c467.	Meta-analysis of 11 RCTs comparing CAS with CEA in 4796 mainly symptomatic patients  10 reported on short term outcomes (n=4709) and nine on intermediate term outcomes (1-4 years)	Comparison short term outcomes: CEA + BMT (n=2350) Versus CAS + BMT (n=2359)  Comparison intermediate term outcomes: CEA + BMT (n=1530) Versus CAS + BMT (n=1546)	<ul style="list-style-type: none"> <li>The periprocedural risk of mortality or stroke was lower for CEA (odds ratio 0.67, 95%confidence interval 0.47 to 0.95; P=0.025) than for CAS, mainly because of a decreased risk of stroke (0.65, 0.43 to 1.00; P=0.049), whereas the risk of death (1.14, 0.56 to 2.31; P=0.727) and the composite end point mortality or disabling stroke (0.74, 0.53 to 1.05; P=0.088) did not differ significantly.</li> <li>The odds of periprocedural myocardial infarction (2.69, 1.06 to 6.79; P=0.036) or cranial nerve injury (10.2, 4.0 to 26.1; P&lt;0.001) was higher in the CEA group than in the CAS group.</li> <li>In the intermediate term, the two treatments did not differ significantly for stroke or death (hazard ratio 0.90, 95% confidence interval 0.74 to 1.1; P=0.314).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>In this meta-analysis including 4796 patients with carotid stenosis predominantly with symptoms, CEA was associated with a lower risk for the primary end point of death or stroke. This difference was mainly driven by the lower incidence of periprocedural non-disabling or minor strokes.</li> <li>A relevant temporal impact exists indicating a continuously improving outcome for the newer CAS approach compared with the longer established CEA.</li> <li>We found no significant differences in numbers of major or disabling strokes or deaths, whereas significantly fewer cranial nerve injuries and myocardial infarctions occurred with CAS</li> <li>Intermediate term outcomes were not significantly different between the two interventions.</li> <li>Patients with symptoms requiring carotid revascularisation should currently be offered CEA as first choice, with CAS reserved for patients at high surgical risk.</li> <li>Trials of contemporary CAS versus CEA are needed to better understand the role for each treatment in patients with or without symptoms.</li> </ul>

<p>Bangalore S et al. Carotid Artery Stenting vs Carotid Endarterectomy: Meta-analysis and Diversity-Adjusted Trial Sequential Analysis of Randomized Trials. Arch Neurol 2010</p>	<p>Meta-analysis of 13 RCTs comparing CAS with CEA in 7433 mainly symptomatic patients</p>	<p>Comparison short term and intermediate to long-term outcomes: CEA + BMT (n=3754) Versus CAS + BMT (n=3722)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAS was associated with an increased risk of periprocedural outcomes of death, MI, or stroke (odds ratio=1.31; 95% confidence interval, 1.08-1.59), 65% and 67% increases in death or stroke and any stroke, respectively, but with 55% and 85% reductions in the risk of MI and cranial nerve injury, respectively, when compared with CEA.</li> <li>• The trial sequential monitoring boundary was crossed by the cumulative z curve, suggesting firm evidence for at least a 20% relative risk increase of periprocedural death or stroke and any stroke and at least a 15% reduction in MI with CAS compared with CEA.</li> <li>• Similarly, CAS was associated with 19%, 38%, 24%, and 48% increases in the intermediate to long-term outcomes of SAPHIRE-like outcome, periprocedural death or stroke and ipsilateral stroke thereafter, death or any stroke, and any stroke, respectively.</li> <li>• The trial sequential monitoring boundary was crossed by the cumulative z curve, suggesting firm evidence for at least a 20% relative risk increase of any stroke.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In this largest and most comprehensive meta-analysis to date using outcomes that are standard in contemporary studies, CAS was associated with an increased risk of both periprocedural and intermediate to long-term outcomes, but with a reduction in periprocedural MI and cranial nerve injury.</li> <li>• Strategies are urgently needed to identify patients who are best served by CAS vs CEA</li> </ul>
<p>Economopoulos KP et al. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. Stroke 2011;42:687-92.</p>	<p>Meta-analysis of 13 RCTs comparing CAS with CEA in 7477 mainly symptomatic patients</p>	<p>Comparison short term and intermediate to long-term outcomes: CEA + BMT (n=3723) Versus CAS + BMT (n=3754)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regarding short-term outcomes, CAS was associated with elevated risk for stroke and "death or stroke."</li> <li>• CAS also exhibited a marginal trend toward higher death and "death or disabling stroke" rates.</li> <li>• CEA presented with higher rates of myocardial infarction and cranial nerve injury.</li> <li>• Concerning long-term outcomes, CAS was associated with higher rates of stroke (pooled OR, 1.37; 95% CI, 1.13 to 1.65) and "death or stroke" (pooled OR, 1.25; 95% CI, 1.06 to 1.48). These findings were replicated at the level of pooled hazard ratios and marginally regarding secondary preventive efficacy. The difference in long-term stroke rates was particularly sizeable in patients &gt;68 years, but little difference in rates was observed in those &lt;68 years. No statistically significant heterogeneity became evident.</li> <li>• Metaregression did not reveal any significant modifying effect mediated by symptomatic/asymptomatic status, distal protection, early termination of trials, area of study origin, or CAS learning curve</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The present meta-analysis may improve the current understanding of the fine balance describing the CEA versus CAS comparison.</li> <li>• On the one hand, an impressive analogy between short-term and long-term results emerged: CEA seemed to exhibit lower rates of stroke and "death or stroke" in both time frames.</li> <li>• On the other hand, the association between CEA and increased risk for periprocedural cranial nerve injuries as well as myocardial infarction was confirmed.</li> <li>• In addition, the present analysis lends support to the recent mounting evidence indicating that CAS is associated with a substantially higher risk of short-term and long-term stroke in patients aged &gt;70 years compared with CEA.</li> <li>• CAS represents a therapeutic option that necessitates careful selection of patients.</li> <li>• Taken as a whole, the outcomes of CEA seem superior</li> </ul>

ITT: Intention-to-treat-analysis, PP: per-protocol analysis, ARR: absolute risk reduction, RRR: relative risk reduction, BMT: best medical treatment, ASS: Aspirin, AF: Amaurosis fugax, TIA: transitory ischemic attack, S: stroke, D: Death, LOS: Length of stay, CNP Cranial nerve palsy

## 12 Literatur

1. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010;41:1294-7.
2. Hill AB. Should patients be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? (Brief record). *Canadian Journal of Surgery* 1998;41:208-13.
3. Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R, Riles TS. A model for predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg* 2003;38:705-9.
4. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F. Quantitative assessment of carotid atherosclerosis in a healthy population. *NEUROEPIDEMIOLOGY* 1994;13:314-7.
5. Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *ArteriosclerThromb* 1993;13:661-8.
6. Hillen T, Nieczaj R, Munzberg H, Schaub R, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E. Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study. *JInternMed* 2000;247:679-88.
7. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 2009;40:1105-13.
8. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:e11-e7.
9. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation* 2001;103:2171-5.
10. Altaf N, MacSweeney ST, Gladman J, Auer DP. Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 2007;38:1633-5.
11. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, Leung G, Ravikumar R, Zhan J, Maggisano R. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology* 2009;252:502-8.
12. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, Tran N, Polissar NL, Isaac C, Ferguson MS, Garden GA, Cramer SC, Maravilla KR, Hashimoto B, Hatsukami TS. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results. *Stroke* 2006;37:818-23.
13. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:663-71.

14. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
15. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2009;40:3711-7.
16. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ. Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-5.
17. AbuRahma AF, Stone PA, bu-Halimah S, Welch CA. Natural history of carotid artery occlusion contralateral to carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery* 2006;44:62-6.
18. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009;40:e564-e72.
19. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e F, Biasi G, Norgren L. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:1-19.
20. Hanger HC, Wilkinson T, Keeling S, Sainbury R. New Zealand guideline for management of stroke. *N Z Med J* 2004;117:U863.
21. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *CochraneDatabaseSystRev* 2000:CD001081.
22. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *CochraneDatabaseSystRev* 2005:CD001923.
23. Hobson RW, 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.
24. Toole JF, Baker WH, Castaldo JE, Chambless LE, Moore WS, Robertson JT, Young B, Howard VJ. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Journal of the American Medical Association* 1995;273:1421-8.
25. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
26. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet (North American Edition)* 1998;351:1379-87.
27. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1991;22:816-7.
28. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J, Deykin D, Winn HR. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid

- stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1991;266:3289-94.
29. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Menken M. Immediate carotid endarterectomy reduced non-perioperative stroke in severe asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2004;9:145.
  30. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93.
  31. Brott T, Tomsick T, Feinberg W, Johnson C, Biller J, Broderick J, Kelly M, Frey J, Schwartz S, Blum C, et al. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1994;25:1122-9.
  32. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* 2003;34:575-83.
  33. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005;65:371-5.
  34. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-61.
  35. Hennerici M, Daffertshofer M, Jakobs L. Failure to identify cerebral infarct mechanisms from topography of vascular territory lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1067-74.
  36. [www.nihstrokescale.org](http://www.nihstrokescale.org). In; 2011.
  37. National Health and Medical Research Council Australia. Prevention of stroke: Clinical practice guidelines: the role of Anticoagulants, Antiplatelet Agents and Carotid Endarterectomy. *Clinical Practice Guidelines* 1997; [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/cp45.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp45.pdf).
  38. Hankey GJ, Warlow CP. Symptomatic carotid ischaemic events: safest and most cost effective way of selecting patients for angiography, before carotid endarterectomy. *BMJ* 1990;300:1485-91.
  39. AbuRahma AF, Robinson PA. Prospective clinicopathophysiologic follow-up study of asymptomatic neck bruit. *AmSurg* 1990;56:108-13.
  40. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA. 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.
  41. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De CM, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Rother

- J, Sievert H, van SM, Zeller T, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu B, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Agewall S, Blinc A, Bulvas M, Cosentino F, De BT, Gottsater A, Gulba D, Guzik TJ, Jonsson B, Kesmarky G, Kitsiou A, Kuczmik W, Larsen ML, Madaric J, Mas JL, McMurray JJ, Micari A, Mosseri M, Muller C, Naylor R, Norrving B, Oto O, Pasierski T, Plouin PF, Ribichini F, Ricco JB, Ruilope L, Schmid JP, Schwehr U, Sol BG, Sprynger M, Tiefenbacher C, Tsioufis C, Van DH. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries \* The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011.
42. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 2011;54:e1-31.
  43. National Stroke Foundation Melbourne Australia. Clinical guidelines for stroke management. In; 2010.
  44. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. Third edition Incorporating the recommendations from Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA) by the National Institute for Health and Clinical Excellence. In; 2008.
  45. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. In; 2008.
  46. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-12.
  47. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular diseases* 2008;25:457-507.
  48. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits and cerebrovascular disease risk: a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:2295-302.
  49. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:1587-94.
  50. Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005;41:962-72.
  51. Guzman RP. Appropriate imaging before carotid endarterectomy. *Can J Surg* 1998;41:218-23.
  52. Ratchford EV, Jin Z, Di Tullio MR, Salameh MJ, Homma S, Gan R, Boden-Albala B, Sacco RL, Rundek T. Carotid bruit for detection of hemodynamically significant carotid stenosis: the Northern Manhattan Study. *Neurol Res* 2009;31:748-52.

53. Sauve JS, Thorpe KE, Sackett DL, Taylor W, Barnett HJ, Haynes RB, Fox AJ. Can bruits distinguish high-grade from moderate symptomatic carotid stenosis? The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *AnnInternMed* 1994;120:633-7.
54. Sharma JC. Scanning for symptomatic carotid stenosis. *CME Journal Geriatric Medicine* 2001;3:63-5.
55. Touze E. Natural history of asymptomatic carotid artery stenosis. *RevNeurol (Paris)* 2008;164:793-800.
56. Cosottini M, Pingitore A, Puglioli M, Michelassi MC, Lupi G, Abbruzzese A, Calabrese R, Lombardi M, Parenti G, Bartolozzi C. Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of atherosclerotic internal carotid stenosis as the noninvasive imaging modality in revascularization decision making. *Stroke* 2003;34:660-4.
57. Nederkoorn PJ, Elgersma OE, van der GY, Eikelboom BC, Kappelle LJ, Mali WP. Carotid artery stenosis: accuracy of contrast-enhanced MR angiography for diagnosis. *Radiology* 2003;228:677-82.
58. Remonda L, Senn P, Barth A, Arnold M, Lovblad KO, Schroth G. Contrast-enhanced 3D MR angiography of the carotid artery: comparison with conventional digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:213-9.
59. Serfaty JM, Chirossel P, Chevallier JM, Ecochard R, Froment JC, Douek PC. Accuracy of three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography in the assessment of extracranial carotid artery disease. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:455-63.
60. Johnson MB, Wilkinson ID, Wattam J, Venables GS, Griffiths PD. Comparison of Doppler ultrasound, magnetic resonance angiographic techniques and catheter angiography in evaluation of carotid stenosis. *Clin Radiol* 2000;55:912-20.
61. Clifton AG. MR angiography. *Br Med Bull* 2000;56:367-77.
62. King-Im JM, Trivedi RA, Cross JJ, Higgins NJ, Hollingworth W, Graves M, Joubert I, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH. Measuring carotid stenosis on contrast-enhanced magnetic resonance angiography: diagnostic performance and reproducibility of 3 different methods. *Stroke* 2004;35:2083-8.
63. King-Im JM, Trivedi RA, Sala E, Graves MJ, Gaskarth M, Higgins NJ, Cross JC, Hollingworth W, Coulden RA, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH. Evaluation of carotid stenosis with axial high-resolution black-blood MR imaging. *European radiology* 2004;14:1154-61.
64. JM UK-I, Hollingworth W, Trivedi RA, Cross JJ, Higgins NJ, Graves MJ, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH. Contrast-enhanced MR angiography vs intra-arterial digital subtraction angiography for carotid imaging: activity-based cost analysis. *European radiology* 2004;14:730-5.
65. Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lovblad KO, Wright VL, Janket SJ, Baird AE. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2008;39:2237-48.
66. Ertl-Wagner B, Bruning R, Hoffmann RT, Meimarakis G, Reiser MF. [Diagnostic evaluation of carotid artery stenoses with multislice CT angiography. Review of the literature and results of a pilot study]. *Radiologe* 2004;44:960-6.

67. Subba R, Uma DM, Nagamani P, Suvarna A, Subhash K, Subbalaxmi MV. Transcranial color coded Doppler evaluation of intracranial circulation in extracranial internal carotid artery occlusion. *Asian Oceanian Journal of Radiology* 2003;8:103-8.
68. Binaghi S, Maeder P, Uske A, Meuwly JY, Devuyst G, Meuli RA. Three-dimensional computed tomography angiography and magnetic resonance angiography of carotid bifurcation stenosis. *Eur Neurol* 2001;46:25-34.
69. Bucek RA, Puchner S, Haumer M, Rand T, Sabeti S, Minar E, Lammer J. Grading of internal carotid artery stenosis: Comparative analysis of different flow velocity criteria and multidetector computed tomographic angiography. *Journal of Endovascular Therapy* 2006;13:182-9.
70. Ghandehari K, Saqqur M, Shuaib A. Validation of carotid duplex and power M-mode transcranial Doppler for detection of internal carotid artery stenosis. 2004;7:182-5.
71. Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, Johnston SC, Dillon WP, Smith WS. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology* 2004;63:457-60.
72. Paciaroni M, Caso V, Cardaioli G, Corea F, Milia P, Venti M, Hamam M, Pelliccioli GP, Parnetti L, Gallai V. Is ultrasound examination sufficient in the evaluation of patients with internal carotid artery severe stenosis or occlusion? *Cerebrovascular diseases* 2003;15:173-6.
73. Staikov IN, Nedeltchev K, Arnold M, Remonda L, Schroth G, Sturzenegger M, Herrmann C, Rivoir A, Mattle HP. Duplex sonographic criteria for measuring carotid stenoses. *Journal of Clinical Ultrasound* 2002;30:275-81.
74. Keberle M, Jenett M, Wittenberg G, Kessler C, Beissert M, Hahn D. [Comparison of 3D power doppler ultrasound, color doppler ultrasound and digital subtraction angiography in carotid stenosis]. *Rofo* 2001;173:133-8.
75. Keberle M, Jenett M, Beissert M, Jahns R, Haerten R, Hahn D. Three-dimensional power Doppler sonography in screening for carotid disease artery. *Journal of Clinical Ultrasound* 2000;28:441-51.
76. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Hlawaty M, Pasowicz M, Suchon E. Ultrasound diagnosis of carotid stenosis. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2001;3:53-8.
77. Wong JKL, Gibson RN, Mitchell PJ. Comparison of two Doppler ultrasound criteria for grading cervical internal carotid artery stenosis. *Australasian radiology* 1999;43:153-5.
78. Arning C, Hammer E, Kortmann H, Hahn H, Muller-Jensen A, Lachenmayer L. [Quantifying stenosis of the internal carotid artery: which ultrasound criteria are relevant?]. *Ultraschall Med* 2003;24:233-8.
79. Kubale R, Arning C. Stellenwert der Doppler-Sonographischen Verfahren zur Diagnose der Karotisstenosen. 2004;44:946-59.
80. Lewis RF, Abrahamowicz M, Cote R, Battista RN. Predictive power of duplex ultrasonography in asymptomatic carotid disease. *Ann Intern Med* 1997;127:13-20.
81. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJ. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trail. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999;30:282-6.

82. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: Systematic review. *British Medical Journal* 1997;315:1571-7.
83. Rouleau PA, Huston III, Gilbertson J, Brown RD, Jr., Meyer FB, Bower TC. Carotid artery tandem lesions: Frequency of angiographic detection and consequences for endarterectomy. *American Journal of Neuroradiology* 1999;20:621-5.
84. Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke* 2001;32:2110-6.
85. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-67.
86. Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke* 2005;36:567-77.
87. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: A multicenter prospective cohort study. *Stroke* 2005;36:1128-33.
88. Droste DW, Dittrich R, Kemeny V, Schulte-Altdorneburg G, Ringelstein EB. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:525-8.
89. Georgiadis D, Schwab S, Baumgartner RW. [Clinical relevance of detection of microembolism signals with transcranial Doppler ultrasound diagnosis]. *NERVENARZT* 2002;73:125-32.
90. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM. Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-8.
91. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36:2373-8.
92. Magyar MT, Nam EM, Csiba L, Ritter MA, Ringelstein EB, Droste DW. Carotid artery auscultation--anachronism or useful screening procedure? *Neurol Res* 2002;24:705-8.
93. Tegeler CH, Ratanakorn D, Kim J. Advances in Carotid Ultrasound. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* 2006;5:74-82.
94. Arning C. [Does cw Doppler ultrasound still have a value for cerebrovascular diagnosis today?]. *Der Nervenarzt* 2001;72:625-8.
95. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Gortler M. [Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement]. *Ultraschall Med* 2010;31:251-7.
96. Koelemay MJW, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke* 2004;35:2306-12.
97. Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, Simel DL, Matchar DB. Noninvasive carotid artery testing. A meta-analytic review. *Ann Intern Med* 1995;122:360-7.

98. Young GR, Humphrey PR, Shaw MD, Nixon TE, Smith ET. Comparison of magnetic resonance angiography, duplex ultrasound, and digital subtraction angiography in assessment of extracranial internal carotid artery stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1466-78.
99. U-King-Im JM, Trivedi RA, Graves MJ, Higgins NJ, Cross JJ, Tom BD, Hollingworth W, Eales H, Warburton EA, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH. Contrast-enhanced MR angiography for carotid disease: diagnostic and potential clinical impact. *Neurology* 2004;62:1282-90.
100. Hankey GJ, Warlow CP, Molyneux AJ. Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy. *JNeurolNeurosurgPsychiatry* 1990;53:542-8.
101. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
102. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoukas A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:275-84.
103. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
104. Widder B, Goertler M. Doppler- und Duplexsonografie der hirnversorgenden Arterien. In: Springer, ed. Berlin; 2004.
105. Nicolaides A, Sabetai M, Kakkos SK, Dhanjil S, Tegos T, Stevens JM, Thomas DJ, Francis S, Griffin M, Geroulakos G, Ioannidou E, Kyriacou E. The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study. Aims and results of quality control. *Int Angiol* 2003;22:263-72.
106. Connors JJ, III, Sacks D, Furlan AJ, Selman WR, Russell EJ, Stieg PE, Hadley MN, Wojak JC, Koroshetz WJ, Heros RC, Strother CM, Duckwiler GR, Durham JD, Tom-sick TO, Rosenwasser RH, McDougall CG, Houghton VM, Derdeyn CP, Wechsler LR, Hudgins PA, Alberts MJ, Raabe RD, Gomez CR, Cawley CM, III, Krol KL, Futrell N, Hauser RA, Frank JI. Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of Neurology, the American Association of Neurological Surgeons, the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, the American Society of Neuroradiology, the Congress of Neurological Surgeons, the AANS/CNS Cerebrovascular Section, and the Society of Interventional Radiology. *JVascIntervRadiol* 2009;20:S292-S301.
107. Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici MG, Jansen O, Maurer PC, Zeumer H, Hacke W. The Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs. Endarterectomy Trial. *Cerebrovascular diseases* 2004;18:66-8.

108. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-9.
109. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:2122-7.
110. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *JVascSurg* 2009;49:1060-8.
111. Lacroix P, Aboyans V, Criqui MH, Bertin F, Bouhamed T, Archambeaud F, Laskar M. Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients. *Vascular Medicine* 2006;11:93-9.
112. King-Im JM, Hollingworth W, Trivedi RA, Cross JJ, Higgins NJ, Graves MJ, Gutnikov S, Kirkpatrick PJ, Warburton EA, Antoun NM, Rothwell PM, Gillard JH. Cost-effectiveness of diagnostic strategies prior to carotid endarterectomy. *Ann Neurol* 2005;58:506-15.
113. Dodick DW, Meissner I, Meyer FB, Cloft HJ. Evaluation and management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Mayo Clinic proceedings* 2004;79:937-44.
114. Yin DP, Carpenter JP. Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid stenosis. *Journal of Vascular Surgery* 1998;27:245-55.
115. Cina CS, Safar HA, Maggisano R, Bailey R, Clase CM. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *JVascSurg* 2002;36:75-82.
116. Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS, Grega MA, Borowicz, Jr., Baumgartner WA, Yuh DD. Mandatory versus selective preoperative carotid screening: A retrospective analysis. *Annals of Thoracic Surgery* 2004;78:159-66.
117. Mansour MA, Littooy FN, Watson WC, Blumofe KA, Heilizer TJ, Steffen GF, Chmura C, Kang SS, Labropoulos N, Greisler HP, Fisher SG, Baker WH. Outcome of moderate carotid artery stenosis in patients who are asymptomatic. *Journal of Vascular Surgery* 1999;29:217-25.
118. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T, Gillespie M, Harris R. Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann InternMed* 2007;147:860-70.
119. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009;38:977-86.
120. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, Banai S, Halkin A. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *JAmCollCardiol* 2011;57:779-83.
121. Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG. Carotid stenosis: factors affecting symptomatology. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;32:2782-6.
122. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft. [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap\\_024pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_024pdf) 2008.

123. Qureshi AI, Abou-Chebl A, Jovin TG. Qualification requirements for performing neurointerventional procedures: a Report of the Practice Guidelines Committee of the American Society of Neuroimaging and the Society of Vascular and Interventional Neurology. *JNeuroimaging* 2008;18:433-47.
124. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.
125. Aichner FT, Topakian R, Alberts MJ, Bhatt DL, Haring HP, Hill MD, Montalescot G, Goto S, Touze E, Mas JL, Steg PG, Rother J. High cardiovascular event rates in patients with asymptomatic carotid stenosis: the REACH Registry. *EurJ Neurol* 2009;16:902-8.
126. Dick P, Sherif C, Sabeti S, Amighi J, Minar E, Schillinger M. Gender differences in outcome of conservatively treated patients with asymptomatic high grade carotid stenosis. 2005;36:1178-83.
127. Kakkos SK, Nicolaides A, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Thomas DJ, Sonecha T, Salmasi AM, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ. Factors associated with mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: results from the ACSRS Study. *IntAngiol* 2005;24:221-30.
128. Rother J, Alberts MJ, Touze E, Mas JL, Hill MD, Michel P, Bhatt DL, Aichner FT, Goto S, Matsumoto M, Ohman EM, Okada Y, Uchiyama S, D'Agostino R, Hirsch AT, Wilson PW, Steg PG. Risk factor profile and management of cerebrovascular patients in the REACH Registry. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:366-74.
129. Narins CR, Illig KA. Patient selection for carotid stenting versus endarterectomy: A systematic review. *Journal of Vascular Surgery* 2006;44:661-72.
130. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-62.
131. King BN, Scher LA, Lipsitz EC. Refractory in-stent restenosis following carotid artery stenting: a case report and review of operative management. *VascEndovascularSurg* 2009;43:306-11.
132. Stroke Foundation of New Zealand and New Zealand Guidelines Group. New Zealand guideline for management of stroke. Wellington: Stroke Foundation of New Zealand 2006.
133. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40:e573-e83.
134. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, Messig M, Welch KM. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297-302.
135. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Munoz C, Hackam DG, Diccico M, DesRoches J, Bogiatzi C, Klein J, Madrenas J, Hegele RA. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *ArchNeurol* 2010;67:180-6.

136. Reiff T, Stinglele R, Eckstein HH, Fraedrich G, Jansen O, Mudra H, Mansmann U, Hacke W, Ringelb P. Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 - a three-arm randomised-controlled clinical trial. *IntJStroke* 2009;4:294-9.
137. Management of atherosclerotic carotid artery disease: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. In; 2008:480-6.
138. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006;113:e873-e923.
139. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:815S-43S.
140. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1002-44.
141. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J AmCollCardiol* 2004;44:720-32.
142. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *CochraneDatabaseSystRev* 2003:CD001458.
143. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999;353:2179-84.
144. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, Woodworth GF, Coon A, Jain S, Buck D, Roseborough GS, Tamargo RJ, Heller J, Freischlag JA, Williams GM. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors

- reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *JVascSurg* 2005;42:829-36.
145. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005;36:2072-6.
146. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Thompson MM, London NJ, Bell PR, Goodall AH, Naylor AR. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004;109:1476-81.
147. Sharpe RY, Dennis MJ, Nasim A, McCarthy MJ, Sayers RD, London NJ, Naylor AR. Dual antiplatelet therapy prior to carotid endarterectomy reduces post-operative embolisation and thromboembolic events: post-operative transcranial Doppler monitoring is now unnecessary. *Eur J Vasc EndovascSurg* 2010;40:162-7.
148. National Stroke Foundation Melbourne Australia. Clinical Guidelines for Acute Stroke Management. [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/cp109pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp109pdf) 2007.
149. Lindsay P, Bayley M, Hellings C, Hill M, Woodbury E, Phillips S, Canadian Stroke Strategy Best Practice and Standards Writing Group. Canadian best practice recommendations for stroke care (updated 2008). *CMAJ: Canadian Medical Association journal* 2008;179:S1-S25.
150. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
151. Chalela JA. Evaluating the carotid plaque: going beyond stenosis. *CerebrovascDis* 2009;27 Suppl 1:19-24.
152. Hermus L, Lefrandt JD, Tio RA, Breek JC, Zeebregts CJ. Carotid plaque formation and serum biomarkers. *Atherosclerosis* 2010;213:21-9.
153. Hermus L, van Dam GM, Zeebregts CJ. Advanced carotid plaque imaging. *EurJVascEndovascSurg* 2010;39:125-33.
154. Wasserman BA. Advanced contrast-enhanced MRI for looking beyond the lumen to predict stroke: building a risk profile for carotid plaque. *Stroke* 2010;41:S12-S6.
155. Watanabe Y, Nagayama M. MR plaque imaging of the carotid artery. *Neuroradiology* 2010;52:253-74.
156. Yazdani SK, Vorpahl M, Ladich E, Virmani R. Pathology and vulnerability of atherosclerotic plaque: identification, treatment options, and individual patient differences for prevention of stroke. *CurrTreatOptionsCardiovascMed* 2010;12:297-314.
157. Alsheikh-Ali AA, Kitsios GD, Balk EM, Lau J, Ip S. The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *AnnInternMed* 2010;153:387-95.
158. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery* 2004;54:318-24.

159. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *NEngJ Med* 2008;358:1572-9.
160. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 2004;351:1493-501.
161. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *NEngJ Med* 2010;363:11-23.
162. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
163. Johnston Sc N-HMNSMEFKWCEJSA. National Stroke Association Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks. In; 2006:301-13.
164. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PR. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *EurJVascEndovascSurg* 2003;26:115-29.
165. Paddock-Eliasziw LM, Eliasziw M, Barr HW, Barnett HJ. Long-term prognosis and the effect of carotid endarterectomy in patients with recurrent ipsilateral ischemic events. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 1996;47:1158-62.
166. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000;31:128-32.
167. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ. Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000;54:660-6.
168. Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M. The appropriate use of carotid endarterectomy. *Cmaj* 2002;166:1169-79.
169. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Barnett HJ. Small, unruptured intracranial aneurysms and management of symptomatic carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000;55:307-9.
170. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJ. Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *ArchNeurol* 1995;52:21-4.

171. Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, Clagett GP, Fox AJ, Hachinski V, Barnett HJM. Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: Results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Journal of Vascular Surgery* 1994;20:288-95.
172. Brinjikji W, Rabinstein AA, Meyer FB, Piepgras DG, Lanzino G. Risk of early carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2010;41:2186-90.
173. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *EurJ Vasc EndovascSurg* 2008;35:383-91.
174. Rantner B, Eckstein HH, Ringleb P, Woelfle KD, Bruijnen H, Schmidauer C, Fraedrich G. American Society of Anesthesiology and Rankin as Predictive Parameters for the Outcome of Carotid Endarterectomy Within 28 Days After an Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2006;15:114-20.
175. Eckstein HH, Ringleb P, Dorfler A, Klemm K, Muller BT, Zegelman M, Bardenheuer H, Hacke W, Bruckner T, Sandmann W, Allenberg JR. The Carotid Surgery for Ischemic Stroke trial: a prospective observational study on carotid endarterectomy in the early period after ischemic stroke. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 2002;36:997-1004.
176. Greenhalgh RM, Cuming R, Perkin GD, McCollum CN. Urgent carotid surgery for high risk patients. *EurJVascSurg* 1993;7 Suppl A:25-32.
177. Karkos CD, Hernandez-Lahoz I, Naylor AR. Urgent carotid surgery in patients with crescendo transient ischaemic attacks and stroke-in-evolution: a systematic review. *EurJVascEndovascSurg* 2009;37:279-88.
178. Weis-Muller BT, Huber R, Spivak-Dats A, Turowski B, Siebler M, Sandmann W. Symptomatic acute occlusion of the internal carotid artery: reappraisal of urgent vascular reconstruction based on current stroke imaging. *JVascSurg* 2008;47:752-9.
179. Wilson SE, Mayberg MR, Yatsu F, Weiss DG. Crescendo transient ischemic attacks: a surgical imperative. *Veterans Affairs trialists. JVascSurg* 1993;17:249-55.
180. Gertler JP, Blankensteijn JD, Brewster DC, Moncure AC, Cambria RP, LaMuraglia GM, Darling RC, Jr., Abbott WM. Carotid endarterectomy for unstable and compelling neurologic conditions: do results justify an aggressive approach? *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 1994;19:32-40; discussion -2.
181. Eckstein HH, Schumacher H, Klemm K, Laubach H, Kraus T, Ringleb P, Dorfler A, Weigand M, Bardenheuer H, Allenberg JR. Emergency carotid endarterectomy. *CerebrovascDis* 1999;9:270-81.
182. Meyer FB, Sundt TM, Jr., Piepgras DG, Sandok BA, Forbes G. Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. *AnnSurg* 1986;203:82-9.
183. Eckstein HH, Hupp T, Allenberg JR, Hacke W, Forsting M. Carotid endarterectomy and local intraarterial thrombolysis: simultaneous procedure in acute occlusion of the internal carotid artery and middle cerebral artery embolism. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for*

- Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter 1995;22:196-8.
184. Bakoyiannis C, Economopoulos KP, Georgopoulos S, Bastounis E, Papalambros E. Carotid endarterectomy versus carotid angioplasty with or without stenting for treatment of carotid artery stenosis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *IntAngiol* 2010;29:205-15.
  185. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Bavry AA, Gluud C, Cutlip DE, Bhatt DL. Carotid Artery Stenting vs Carotid Endarterectomy: Meta-analysis and Diversity-Adjusted Trial Sequential Analysis of Randomized Trials. *ArchNeurol* 2010.
  186. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource)* 2004:CD000515.
  187. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009;40:1373-80.
  188. Kastrup A, Schnaudigel S, Wasser K, Groschel K. Carotid artery disease: stenting versus endarterectomy. *CurrAtherosclerRep* 2008;10:391-7.
  189. Luebke T, Aleksic M, Brunkwall J. Meta-analysis of randomized trials comparing carotid endarterectomy and endovascular treatment. *EurJ Vasc EndovascSurg* 2007;34:470-9.
  190. Meier P, Knapp G, Tamhane U, Chaturvedi S, Gurm HS. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ* 2010;340:c467.
  191. Ringleb PA, Chatellier G, Hacke W, Favre JP, Bartoli JM, Eckstein HH, Mas JL. Safety of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with surgical treatment: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008;47:350-5.
  192. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *EurHeart J* 2009;30:2693-704.
  193. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *NEnglJ Med* 2006;355:1660-71.
  194. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Henon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:885-92.
  195. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingle R, Zeumer H, Hacke W. 30

- day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47.
196. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, De Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-97.
197. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893-902.
198. Bonati LH, Dobson J, Algra A, Branchereau A, Chatellier G, Fraedrich G, Mali WP, Zeumer H, Brown MM, Mas JL, Ringleb PA. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062-73.
199. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, Goldstein LB, Meschia JF, Ferguson RD, Moore WS, Howard G, Brott TG. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011;42:675-80.
200. Nothacker M. Therapie der Karotisstenose mittels Endarterektomie oder Angioplastie mit Stenting - Analyse der vorliegenden Evidenz. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) Berlin 2010.
201. Alberts M. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. In; 2001:325-d.
202. Cavatas i. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A randomised trial. *Lancet (North American Edition)* 2001;357:1729-37.
203. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1589-95.
204. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, Lloyd AJ, London NJ, Bell PR. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 1998;28:326-34.
205. Steinbauer MG, Pfister K, Greindl M, Schlachetzki F, Borisch I, Schuirer G, Feuerbach S, Kasprzak PM. Alert for increased long-term follow-up after carotid artery stenting: results of a prospective, randomized, single-center trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. *JVascSurg* 2008;48:93-8.
206. Hoffmann A, Engelter S, Taschner C, Mendelowitsch A, Merlo A, Radue EW. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy-a prospective randomised controlled single-centre trial with long-term follow-up (BACASS). In; 2008:84-9.

207. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jager HR, Lyrer PA, Kappelle LJ, Wetzel SG, van der LA, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353-62.
208. Schnaudigel S, Groschel K, Pilgram SM, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke* 2008;39:1911-9.
209. Bendszus M, Stoll G. Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol* 2006;5:364-72.
210. Wasser K, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S, Stojanovic T, Schmidt H, Knauf J, Groschel K, Knauth M, Hildebrandt H, Kastrup A. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. *J Vasc Surg* 2011;53:61-70.
211. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:898-907.
212. Hoffmann T, Russell T, McKenna K. Producing computer-generated tailored written information for stroke patients and their carers: system development and preliminary evaluation. *IntJ Med Inform* 2004;73:751-8.
213. Smith J, Forster A, Young J. Cochrane review: information provision for stroke patients and their caregivers. *ClinRehabil* 2009;23:195-206.
214. Warren JA, Jordan WD, Jr., Heudebert GR, Whitley D, Wirthlin DJ. Determining patient preference for treatment of extracranial carotid artery stenosis: carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy. *AnnVascSurg* 2003;17:15-21.
215. Cao PG, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *CochraneDatabaseSystRev* 2001:CD001921.
216. Rerkasem K, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *CochraneDatabaseSystRev* 2009:CD000160.
217. Archie JP. Carotid endarterectomy saphenous vein patch rupture revisited: selective use on the basis of vein diameter. *JVascSurg* 1996;24:346-51.
218. Knight BC, Tait WF. Dacron patch infection following carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2009;37:140-8.
219. Muto A, Nishibe T, Dardik H, Dardik A. Patches for carotid artery endarterectomy: current materials and prospects. *JVascSurg* 2009;50:206-13.

220. Naylor AR, Payne D, London NJM, Thompson MM, Dennis MS, Sayers RD, Bell PRF. Prosthetic patch infection after carotid endarterectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2002;23:11-6.
221. Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, Palombo D, Spartera C, Stancanelli V, Vecchiati E. A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the Everest Trial. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 1998;27:595-605.
222. Mathias K. Part II: Stent placement in arteriosclerotic disease of the internal carotid artery. *Journal of Interventional Cardiology* 1997;10:469-77.
223. McCabe DJH, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM. Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). 2005;36:281-6.
224. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Bruckmann H, Dembski J, Hoffmann FJ, Kerner R, Leisch F, Mudra H, Schulte KL, Sievert H. Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the Pro-CAS data. *Stroke* 2008;39:2325-30.
225. Rothwell PM. Symptomatic and asymptomatic carotid stenosis: How, when, and who to treat? *Current atherosclerosis reports* 2006;8:290-7.
226. Rothwell PM. Effective stroke prevention in patients with symptomatic carotid stenosis. *Cerebrovascular diseases* 2004;17 Suppl 1:89-104.
227. Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:230-41.
228. Rerkasem K, Rothwell PM. Temporal trends in the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: an updated systematic review. *EurJVascEndovascSurg* 2009;37:504-11.
229. Findlay JM, Tucker WS, Ferguson GG, Holness RO, Wallace MC, Wong JH. Guidelines for the use of carotid endarterectomy: current recommendations from the Canadian Neurosurgical Society. *CMAJ* 1997;157:653-9.
230. Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, Rothwell PM. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:69-77.
231. Tallarita T, Oderich GS, Lanzino G, Cloft H, Kallmes D, Bower TC, Duncan AA, Gloviczki P. Outcomes of carotid artery stenting versus historical surgical controls for radiation-induced carotid stenosis. *JVascSurg* 2011;53:629-36.
232. Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR, Bower TC, Hoskin TL, Sampaio SM, Gloviczki P, Panneton JM, Noel AA, Cherry, Jr., Fry D, Pipinos I, Jacobs D, Ricotta JJ. Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk patients: Implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *Journal of Vascular Surgery* 2004;39:958-66.

233. Abou-Zamzam AM, Jr., Moneta GL, Landry GJ, Yeager RA, Edwards JM, McConnell DB, Taylor LM, Jr., Porter JM. Carotid surgery following previous carotid endarterectomy is safe and effective. *VascEndovascularSurg* 2002;36:263-70.
234. Bowser AN, Bandyk DF, Evans A, Novotney M, Leo F, Back MR, Johnson BL, Shames ML. Outcome of carotid stent-assisted angioplasty versus open surgical repair of recurrent carotid stenosis. *Journal of Vascular Surgery* 2003;38:432-8.
235. Cho JS, Pandurangi K, Conrad MF, Shepard AS, Carr JA, Nypaver TJ, Reddy DJ. Safety and durability of redo carotid operation: An 11-year experience. *Journal of Vascular Surgery* 2004;39:155-61.
236. Jain S, Jain KM, Kumar SD, Munn JS, Rummel MC. Operative intervention for carotid restenosis is safe and effective. *EurJVascEndovascSurg* 2007;34:561-8.
237. Sadideen H, Taylor PR, Padayachee TS. Restenosis after carotid endarterectomy. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE* 2006;60:1625-30.
238. Rothwell PM. Making the most of secondary prevention. *Stroke* 2007;38:1726.
239. Rothwell PM. ACST: which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? *Lancet* 2004;364:1122-3.
240. Cywinski JB, Koch CG, Krajewski LP, Smedira N, Li L, Starr NJ. Increased risk associated with combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft surgery: a propensity-matched comparison with isolated coronary artery bypass graft surgery. *JCardiothoracVascAnesth* 2006;20:796-802.
241. Debing E, Van den BP. Does the type, number or combinations of traditional cardiovascular risk factors affect early outcome after carotid endarterectomy? *EurJVascEndovascSurg* 2006;31:622-6.
242. Stoner MC, Abbott WM, Wong DR, Hua HT, LaMuraglia GM, Kwolek CJ, Watkins MT, Agnihotri AK, Henderson WG, Khuri S, Cambria RP. Defining the high-risk patient for carotid endarterectomy: an analysis of the prospective National Surgical Quality Improvement Program database. *JVascSurg* 2006;43:285-95.
243. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, Barnett HJ. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999;30:1751-8.
244. Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, Palombo D, Peinetti F, Spartera C, Stancanelli V, Vecchiati E. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: late results of a prospective multicenter randomized trial. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 2000;31:19-30.
245. Assadian A, Senekowitsch C, Pfaffelmeyer N, Assadian O, Ptakovsky H, Hagmuller GW. Incidence of cranial nerve injuries after carotid eversion endarterectomy with a transverse skin incision under regional anaesthesia. *EurJVascEndovascSurg* 2004;28:421-4.
246. Kluk J, Grainger S, Nyamekye IK. Is the retrojugular approach safer than the conventional approach for carotid endarterectomy? *World JSurg* 2009;33:1533-7.

247. Stehr A, Scodacek D, Wustrack H, Steinbauer M, Topel I, Pfister K, Kasprzak PM. Retrojugular versus ventrojugular approach to carotid bifurcation for eversion endarterectomy: a prospective randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:190-5.
248. Coscas R, Rhissassi B, Gruet-Coquet N, Couture T, de Tymowski C, Chiche L, Kieffer E, Koskas F. Open surgery remains a valid option for the treatment of recurrent carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2010.
249. Ascitutto G, Geier B, Marpe B, Hummel T, Mumme A. A case of contained ruptured aortitis due to *Clostridium septicum* infection in a patient with a colon malignancy. *Chir Ital* 2007;59:743-6.
250. Bond R, Rerkasem K, Naylor R, Rothwell PM. Patches of different types for carotid patch angioplasty. *The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource)* 2004:CD000071.
251. Borazjani BH, Wilson SE, Fujitani RM, Gordon I, Mueller M, Williams RA. Postoperative complications of carotid patching: pseudoaneurysm and infection. *Ann Vasc Surg* 2003;17:156-61.
252. Greenstein AJ, Chassin MR, Wang J, Rockman CB, Riles TS, Tuhim S, Halm EA. Association between minor and major surgical complications after carotid endarterectomy: results of the New York Carotid Artery Surgery study. *J Vasc Surg* 2007;46:1138-44.
253. Zanini MA, Gabarra RC, Faleiros AT, Freitas CC, Alves A. [Cerebral aneurysm and arachnoid cyst: about a case with intracystic hemorrhage]. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:330-5.
254. Touze E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2009;40:e683-e93.
255. Fairman R, Gray WA, Scicli AP, Wilburn O, Verta P, Atkinson R, Yadav JS, Wholey M, Hopkins LN, Raabe R, Barnwell S, Green R. The CAPTURE registry: analysis of strokes resulting from carotid artery stenting in the post approval setting: timing, location, severity, and type. *Ann Surg* 2007;246:551-6.
256. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, Hopkins LN, Atkinson R, Raabe R, Barnwell S, Green R. The CAPTURE registry: predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:1025-33.
257. Matsumura JS, Gray W, Chaturvedi S, Gao X, Cheng J, Verta P. CAPTURE 2 risk-adjusted stroke outcome benchmarks for carotid artery stenting with distal embolic protection. *J Vasc Surg* 2010;52:576-83, 83.
258. Grant A, White C, Ansel G, Bacharach M, Metzger C, Velez C. Safety and efficacy of carotid stenting in the very elderly. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:651-5.
259. Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, Fraedrich G, Allenberg J, Hartmann M, Ringleb PA, Fiehler J, Bruckmann H, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Zeumer H, Hacke W. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 2008;7:216-22.
260. Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A, Demaerschalk BM, Sam AD, Gonzales NR, Sheffet AJ, Voeks JH, Meschia JF, Brott TG. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup

- analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Lancet Neurol* 2011.
261. Naggara O, Touze E, Beyssen B, Trinquart L, Chatellier G, Meder JF, Mas JL. Anatomical and technical factors associated with stroke or death during carotid angioplasty and stenting: results from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial and systematic review. *Stroke* 2011;42:380-8.
262. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Mark B, Zeymer U, Schmalz W, Schramm A, Hauptmann KE, Seggewiss H, Janicke I, Mudra H, Senges J. Carotid artery stenting: do procedural complications relate to the side intervened upon?: results from the Carotid Artery Stent (CAS)-Registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *CatheterCardiovascInterv* 2009;74:1-8.
263. Faggioli G, Ferri M, Rapezzi C, Tonon C, Manzoli L, Stella A. Atherosclerotic aortic lesions increase the risk of cerebral embolism during carotid stenting in patients with complex aortic arch anatomy. *JVascSurg* 2009;49:80-5.
264. Ohki T, Marin ML, Lyon RT, Berdejo GL, Soundararajan K, Ohki M, Yuan JG, Faries PL, Wain RA, Sanchez LA, Suggs WD, Veith FJ. Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *JVascSurg* 1998;27:463-71.
265. Reiter M, Bucek RA, Effenberger I, Boltuch J, Lang W, Ahmadi R, Minar E, Schillinger M. Plaque echolucency is not associated with the risk of stroke in carotid stenting. *Stroke* 2006;37:2378-80.
266. Timaran CH, Rosero EB, Martinez AE, Illaraza A, Modrall JG, Clagett GP. Atherosclerotic plaque composition assessed by virtual histology intravascular ultrasound and cerebral embolization after carotid stenting. *JVascSurg* 2010;52:1188-94.
267. Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, Enomoto Y, Asano T, Hara A, Minatoguchi S, Iwama T. Embolic complications after carotid artery stenting or carotid endarterectomy are associated with tissue characteristics of carotid plaques evaluated by magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 2011;215:399-404.
268. Gonzalez A, Gil-Peralta A, Mayol A, Gonzalez-Marcos JR, Moniche F, Aguilar M, Gutierrez I. Internal carotid artery stenting in patients with near occlusion: 30-day and long-term outcome. *AJNR AmJNeuroradiol* 2011;32:252-8.
269. Kastrup A, Groschel K. Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-28.
270. Yavin D, Roberts DJ, Tso M, Sutherland GR, Eliasziw M, Wong JH. Carotid endarterectomy versus stenting: a meta-analysis of randomized trials. *CanJNeuroSci* 2011;38:230-5.
271. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsvigoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;42:687-92.
272. Taha MM, Sakaida H, Asakura F, Maeda M, Toma N, Sano T, Hori K, Matsushima S, Taki W. Access site complications with carotid angioplasty and stenting. *SurgNeurol* 2007;68:431-7.

273. Rerkasem K, Rothwell PM. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *CochraneDatabaseSystRev* 2009;CD000190.
274. Kalra M, al-Khaffaf H, Farrell A, Wallbank WA, Charlesworth D. Comparison of measurement of stump pressure and transcranial measurement of flow velocity in the middle cerebral artery in carotid surgery. *Annals of vascular surgery* 1994;8:225-31.
275. Gigli GL, Caramia M, Marciani MG, Zarola F, Lavaroni F, Rossini PM. Monitoring of subcortical and cortical somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy: comparison with stump pressure levels. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68:424-32.
276. Haupt WF, Horsch S. Evoked potential monitoring in carotid surgery: a review of 994 cases. *Neurology* 1992;42:835-8.
277. Horsch S, De Vleeschauwer P, Ktenidis K. Intraoperative assessment of cerebral ischemia during carotid surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1990;31:599-602.
278. Lam AM, Nicholls SC. Concurrent monitoring of brainstem auditory and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 1990;2:36-41.
279. Tiberio G, Floriani M, Giulini SM, Bonardelli S, Portolani N, Pulcini G, Guarneri B, De Maria G, Antonini L, Tomasoni G, et al. Monitoring of somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy: relationship with different haemodynamic parameters and clinical outcome. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:647-53.
280. Amantini A, Bartelli M, de Scisciolo G, Lombardi M, Macucci M, Rossi R, Pratesi C, Pinto F. Monitoring of somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurol* 1992;239:241-7.
281. Kearse LA, Jr., Brown EN, McPeck K. Somatosensory evoked potentials sensitivity relative to electroencephalography for cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1992;23:498-505.
282. Toleikis JR. Intraoperative monitoring using somatosensory evoked potentials. A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput* 2005;19:241-58.
283. Isley MR, Edmonds HL, Jr., Stecker M. Guidelines for intraoperative neuromonitoring using raw (analog or digital waveforms) and quantitative electroencephalography: a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput* 2009;23:369-90.
284. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgerson D, Dellagrammaticas D, Horrocks M, Liapis C, Banning AP, Gough M, Gough MJ. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2132-42.
285. Liapis C, Mackey WC, Perler B, Cao P. Comparison of SVS and ESVS carotid disease management guidelines. *EurJVascEndovascSurg* 2009;38:243-5.
286. Guay J. The GALA trial: answers it gives, answers it does not. *Lancet* 2008;372:2092-3.
287. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Bell PR. The GALA trial: will it influence clinical practice? *VascEndovascularSurg* 2009;43:429-32.

288. Weber CF, Friedl H, Hueppe M, Hintereder G, Schmitz-Rixen T, Zwissler B, Meininger D. Impact of general versus local anesthesia on early postoperative cognitive dysfunction following carotid endarterectomy: GALA Study Subgroup Analysis. *World JSurg* 2009;33:1526-32.
289. Russell DA, Gough MJ. Intracerebral haemorrhage following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:115-23.
290. Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, Landis R. The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. *JVascSurg* 1994;19:206-14.
291. Radak D, Popovic AD, Radicevic S, Neskovic AN, Bojic M. Immediate reoperation for perioperative stroke after 2250 carotid endarterectomies: differences between intraoperative and early postoperative stroke. *JVascSurg* 1999;30:245-51.
292. Rockman CB, Jacobowitz GR, Lamparello PJ, Adelman MA, Woo D, Schanzer A, Gagne PJ, Landis R, Riles TS. Immediate reexploration for the perioperative neurologic event after carotid endarterectomy: is it worthwhile? *JVascSurg* 2000;32:1062-70.
293. Stewart AH, McGrath CM, Cole SE, Smith FC, Baird RN, Lamont PM. Reoperation for neurological complications following carotid endarterectomy. *BrJSurg* 2003;90:832-7.
294. Ackerstaff RG, Moons KG, van de Vlasakker CJ, Moll FL, Vermeulen FE, Algra A, Spencer MP. Association of intraoperative transcranial doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000;31:1817-23.
295. Ackerstaff RG. Cerebral circulation monitoring in carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Front NeurolNeurosci* 2006;21:229-38.
296. Ackerstaff RG, Suttorp MJ, van den Berg JC, Overtoom TT, Vos JA, Bal ET, Zanen P. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting. *JVascSurg* 2005;41:618-24.
297. Astarci P, Guerit JM, Robert A, Elkhoury G, Noirhomme P, Rubay J, Lacroix V, Poncelet A, Funker JC, Glineur D, Verhelst R. Stump pressure and somatosensory evoked potentials for predicting the use of shunt during carotid surgery. *AnnVascSurg* 2007;21:312-7.
298. Calligaro KD, Dougherty MJ. Correlation of carotid artery stump pressure and neurologic changes during 474 carotid endarterectomies performed in awake patients. *J Vasc Surg* 2005;42:684-9.
299. Hans SS, Jareunpoon O. Prospective evaluation of electroencephalography, carotid artery stump pressure, and neurologic changes during 314 consecutive carotid endarterectomies performed in awake patients. *JVascSurg* 2007;45:511-5.
300. Rowed DW, Houlden DA, Burkholder LM, Taylor AB. Comparison of monitoring techniques for intraoperative cerebral ischemia. *CanJNeuroSci* 2004;31:347-56.
301. Schneider JR, Droste JS, Schindler N, Golan JF, Bernstein LP, Rosenberg RS. Carotid endarterectomy with routine electroencephalography and selective shunting: Influence of contralateral internal carotid artery occlusion and utility in prevention of perioperative strokes. *Journal of Vascular Surgery* 2002;35:1114-21.

302. Stejskal L, Kramar F, Ostry S, Benes V, Mohapl M, Limberk B. Experience of 500 cases of neurophysiological monitoring in carotid endarterectomy. *Acta Neurochir(Wien)* 2007;149:681-9.
303. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999;282:2003-11.
304. Barr JD, Horowitz MB, Mathis JM, Sclabassi RJ, Yonas H. Intraoperative urokinase infusion for embolic stroke during carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 1995;36:606-11.
305. Chalela JA, Katzan I, Liebeskind DS, Rasmussen P, Zaidat O, Suarez JJ, Chiu D, Klucznick RP, Jauch E, Cucchiara BL, Saver J, Kasner SE. Safety of intra-arterial thrombolysis in the postoperative period. *Stroke* 2001;32:1365-9.
306. Eckstein HH, Schumacher H, Dorfler A, Forsting M, Jansen O, Ringleb P, Allenberg JR. Carotid endarterectomy and intracranial thrombolysis: simultaneous and staged procedures in ischemic stroke. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 1999;29:459-71.
307. Koslow AR, Ricotta JJ, Ouriel K, O'Brian M, Green RM, DeWeese JA. Reexploration for thrombosis in carotid endarterectomy. *Circulation* 1989;80:III73-III8.
308. AbuRahma AF, Robinson PA, Short YS. Management options for post carotid endarterectomy stroke. *JCardiovascSurg(Torino)* 1996;37:331-6.
309. Pomposelli FB, Lamparello PJ, Riles TS, Craighead CC, Giangola G, Imperato AM. Intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy. *JVascSurg* 1988;7:248-55.
310. Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, Kallakuri S, Jacob T, Hingorani AP. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: predictive factors and hemodynamic changes. *JVascSurg* 2003;37:769-77.
311. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA, de Leeuw PW. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurology* 2005;4:877-88.
312. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittlemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1998;29:554-62.
313. Komoribayashi N, Ogasawara K, Kobayashi M, Saitoh H, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy is associated with preoperative hemodynamic impairment and intraoperative cerebral ischemia. *JCerebBlood Flow Metab* 2006;26:878-84.
314. Abou-Chebl A, Reginelli J, Bajzer CT, Yadav JS. Intensive treatment of hypertension decreases the risk of hyperperfusion and intracerebral hemorrhage following carotid artery stenting. *CatheterCardiovascInterv* 2007;69:690-6.

315. Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Finan JW, Ferguson GG, Barnett HJ. Medical complications associated with carotid endarterectomy. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999;30:1759-63.
316. Bond R, Narayan SK, Rothwell PM, Warlow CP. Clinical and radiographic risk factors for operative stroke and death in the European carotid surgery trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:108-16.
317. Press MJ, Chassin MR, Wang J, Tuhim S, Halm EA. Predicting medical and surgical complications of carotid endarterectomy: comparing the risk indexes. *Archives of Internal Medicine* 2006;166:914-20.
318. <http://leitlinien.dgk.org/> In; 2012.
319. <http://www.pneumologie.de/109.0.html>. In; 2011.
320. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>. In; 2011.
321. Regina G, Angiletta D, Impedovo G, De Robertis G, Fiorella M, Carratu MR. Dexamethasone minimizes the risk of cranial nerve injury during CEA. *JVascSurg* 2009;49:99-102.
322. B. Q. S. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH. BQS-Bundesauswertung 2008 Karotis-Rekonstruktion. In; 2009.
323. Rerkasem K, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008:CD000126.
324. Pandit JJ, Satya-Krishna R, Gratton P. Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a systematic review of complications. *British journal of anaesthesia* 2007;99:159-69.
325. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Jung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den BG, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I, Vahanian A, Auricchio A, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearns P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, De Caterina R, Agewall S, Al Attar N, Andreotti F, Anker SD, Baron-Esquivias G, Berkenboom G, Chapoutot L, Cifkova R, Faggiano P, Gibbs S, Hansen HS, Iserin L, Israel CW, Kornowski R, Eizagaechavarria NM, Pepi M, Piepoli M, Priebe HJ, Scherer M, Stepinska J, Taggart D, Tubaro M. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *EurJ Anaesthesiol* 2010;27:92-137.
326. Stansby G, Macdonald S, Allison R, de BM, Brown MM, Dark J, Featherstone R, Flather M, Ford GA, Halliday A, Malik I, Naylor R, Pepper J, Rothwell PM. Asymptomatic carotid disease and cardiac surgery consensus. *Angiology* 2011;62:457-60.
327. Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *EurJVascEndovascSurg* 2011;41:607-24.
328. Timaran CH, Rosero EB, Smith ST, Valentine RJ, Modrall JG, Clagett GP. Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. *JVascSurg* 2008;48:355-60.

329. Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, Kross R, Wallesch CW, Kozian A, Huth C, Goertler M. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *JThoracCardiovascSurg* 2007;134:690-6.
330. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, Vitek J, King P, Jordan WD, Fisher WS. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997;95:376-81.
331. Hart JP, Bosiers M, Deloose K, Uflacker R, Schonholz CJ. Impact of stent design on the outcome of intervention for carotid bifurcation stenosis. *JCardiovascSurg(Torino)* 2010;51:799-806.
332. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;40:841-6.
333. Jim J, Rubin BG, Landis GS, Kenwood CT, Siami FS, Sicard GA. Society for Vascular Surgery Vascular Registry evaluation of stent cell design on carotid artery stenting outcomes. *JVascSurg* 2011;54:71-9.
334. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, Hopkins LN, Atkinson R, Raabe R, Barnwell S, Green R. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *CatheterCardiovascInterv* 2007;69:341-8.
335. White CJ, Iyer SS, Hopkins LN, Katzen BT, Russell ME. Carotid stenting with distal protection in high surgical risk patients: The BEACH trial 30 day results. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006;67:503-12.
336. Massop D, Dave R, Metzger C, Bachinsky W, Solis M, Shah R, Schultz G, Schreiber T, Ashchi M, Hibbard R. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPPHERE Worldwide Registry first 2,001 patients. *CatheterCardiovascInterv* 2009;73:129-36.
337. Brown KE, Usman A, Kibbe MR, Morasch MD, Matsumura JS, Pearce WH, Amaranto DJ, Eskandari MK. Carotid stenting using tapered and nontapered stents: associated neurological complications and restenosis rates. *AnnVascSurg* 2009;23:439-45.
338. Kastrup A, Nagele T, Groschel K, Schmidt F, Vogler E, Schulz J, Ernemann U. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006;37:2312-6.
339. Tietke MW, Kerby T, Alfke K, Riedel C, Rohr A, Jensen U, Zimmermann P, Stingele R, Jansen O. Complication rate in unprotected carotid artery stenting with closed-cell stents. *Neuroradiology* 2010;52:611-8.
340. Ansel GM, Hopkins LN, Jaff MR, Rubino P, Bacharach JM, Scheinert D, Myla S, Das T, Cremonesi A. Safety and effectiveness of the INVATEC MO.MA proximal cerebral protection device during carotid artery stenting: results from the ARMOUR pivotal trial. *CatheterCardiovascInterv* 2010;76:1-8.
341. Micari A, Stabile E, Cremonesi A, Vadala G, Castriota F, Pernice V, Sorropago G, Rubino P, Biamino G. Carotid artery stenting in octogenarians using a proximal endovascular occlusion cerebral protection device: a multicenter registry. *CatheterCardiovascInterv* 2010;76:9-15.
342. McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. 2005;29:522-7.

343. Groschel K, Ernemann U, Schulz JB, Nagele T, Terborg C, Kastrup A. Statin therapy at carotid angioplasty and stent placement: Effect on procedure-related stroke, myocardial infarction, and death. *Radiology* 2006;240:145-51.
344. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Janardhan V, Lopes DK, Khan J, Guterman LR, Hopkins LN. Frequency and determinants of postprocedural hemodynamic instability after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 1999;30:2086-93.
345. Lavoie P, Rutledge J, Dawoud MA, Mazumdar M, Riina H, Gobin YP. Predictors and timing of hypotension and bradycardia after carotid artery stenting. *AJNR AmJNeuroradiol* 2008;29:1942-7.
346. Bussiere M, Lownie SP, Lee D, Gulka I, Leung A, Pelz DM. Hemodynamic instability during carotid artery stenting: the relative contribution of stent deployment versus balloon dilation. *JNeurosurg* 2009;110:905-12.
347. Im SH, Han MH, Kim SH, Kwon BJ. Transcutaneous temporary cardiac pacing in carotid stenting: noninvasive prevention of angioplasty-induced bradycardia and hypotension. *JEndovascTher* 2008;15:110-6.
348. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Sacco RL, Schwamm LH. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647-52.
349. Muller-Schunk S, Linn J, Peters N, Spannagl M, Deisenberg M, Bruckmann H, Mayer TE. Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *AJNR AmJNeuroradiol* 2008;29:786-91.
350. Prabhakaran S, Warrior L, Wells KR, Jhaveri MD, Chen M, Lopes DK. The utility of quantitative magnetic resonance angiography in the assessment of intracranial in-stent stenosis. *Stroke* 2009;40:991-3.
351. Taschner CA, Treier M, Schumacher M, Berlis A, Weber J, Niesen W. Mechanical thrombectomy with the Penumbra recanalization device in acute ischemic stroke. *JNeuroradiol* 2011;38:47-52.
352. Medel R, Crowley RW, Dumont AS. Hyperperfusion syndrome following endovascular cerebral revascularization. *NeurosurgFocus* 2009;26:E4.
353. Tan GS, Phatouros CC. Cerebral hyperperfusion syndrome post-carotid artery stenting. *JMed Imaging RadiatOncol* 2009;53:81-6.
354. Allen DS, Marso SP, Lindsey JB, Kennedy KF, Safley DM. Comparison of bleeding complications using arterial closure device versus manual compression by propensity matching in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *AmJCardiol* 2011;107:1619-23.
355. Nederkoorn PJ, Brown MM. Optimal cut-off criteria for duplex ultrasound for the diagnosis of restenosis in stented carotid arteries: review and protocol for a diagnostic study. *BMCNeurol* 2009;9:36.
356. Eskandari MK, Usman AA, Garcia-Toca M, Matsumura JS, Kibbe MR, Morasch MD, Rodriguez HE, Pearce WH. Eight-year institutional review of carotid artery stenting. *JVascSurg* 2010.

357. Bangalore S, Bhatt DL, Rother J, Alberts MJ, Thornton J, Wolski K, Goto S, Hirsch AT, Smith SC, Aichner FT, Topakian R, Cannon CP, Steg PG. Late outcomes after carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: insights from a propensity-matched analysis of the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2010;122:1091-100.
358. De Donato G, Setacci C, Deloose K, Peeters P, Cremonesi A, Bosiers M. Long-term results of carotid artery stenting. *JVascSurg* 2008;48:1431-40.
359. AbuRahma AF, Abu-Halimah S, Bensenhaver J, Nanjundappa A, Stone PA, Dean LS, Keiffer T, Emmett M, Tarakji M, AbuRahma Z. Primary carotid artery stenting versus carotid artery stenting for postcarotid endarterectomy stenosis. *JVascSurg* 2009;50:1031-9.
360. AbuRahma AF, Stone P, Deem S, Dean LS, Keiffer T, Deem E. Proposed duplex velocity criteria for carotid restenosis following carotid endarterectomy with patch closure. *JVascSurg* 2009;50:286-91, 91.
361. Garcia-Toca M, Rodriguez HE, Naughton PA, Keeling A, Phade SV, Morasch MD, Kibbe MR, Eskandari MK. Are Carotid Stent Fractures Clinically Significant? *CardiovascInterventRadiol* 2011.
362. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Infarkts. In: *Arzneiverordnung in der Praxis*; 1999.
363. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:703-10.
364. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *NEngl J Med* 2001;345:1444-51.
365. Bischof G, Pratschner T, Kail M, Mittlböck M, Turkof E, Puig S, Polterauer P, Kretschmer G. Anticoagulants, antiaggregants or nothing following carotid endarterectomy? *EurJVascSurg* 1993;7:364-9.
366. Shah DM, Darling RC, 3rd, Chang BB, Paty PS, Kreienberg PB, Roddy SP, Ozsvath KJ, Mehta M. Analysis of factors contributing to improved outcome for carotid endarterectomy. *Semin Vasc Surg* 2004;17:257-9.
367. Huber TS, Seeger JM. Dartmouth Atlas of Vascular Health Care review: impact of hospital volume, surgeon volume, and training on outcome. *J Vasc Surg* 2001;34:751-6.
368. Grzyska U, Freitag J, Zeumer H. Selective cerebral intraarterial DSA. Complication rate and control of risk factors. *Neuroradiology* 1990;32:296-9.
369. McIvor J, Steiner TJ, Perkin GD, Greenhalgh RM, Rose FC. Neurological morbidity of arch and carotid arteriography in cerebrovascular disease. The influence of contrast medium and radiologist. *BrJRadiol* 1987;60:117-22.
370. Johnston DC, Chapman KM, Goldstein LB. Low rate of complications of cerebral angiography in routine clinical practice. *Neurology* 2001;57:2012-4.

371. Bates ER, Babb JD, Casey DE, Jr., Cates CU, Duckwiler GR, Feldman TE, Gray WA, Ouriel K, Peterson ED, Rosenfield K, Rundback JH, Safian RD, Sloan MA, White CJ. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 Clinical Expert Consensus Document on carotid stenting. *VascMed* 2007;12:35-83.
372. Barr JD, Connors JJ, 3rd, Sacks D, Wojak JC, Becker GJ, Cardella JF, Chopko B, Dion JE, Fox AJ, Higashida RT, Hurst RW, Lewis CA, Matalon TA, Nesbit GM, Pollock JA, Russell EJ, Seidenwurm DJ, Wallace RC. Quality improvement guidelines for the performance of cervical carotid angioplasty and stent placement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:2020-34.
373. Rosenfield KM. Clinical competence statement on carotid stenting: training and credentialing for carotid stenting--multispecialty consensus recommendations. *J Vasc Surg* 2005;41:160-8.
374. Creager MA, Goldstone J, Hirshfeld JW, Jr., Kazmers A, Kent KC, Lorell BH, Olin JW, Rainer PR, Rosenfield K, Roubin GS, Sicard GA, White CJ, Winters WL, Jr., Merli G, Rodgers GP, Tracy CM, Weitz HH. ACC/ACP/SCAI/SVMB/SVS clinical competence statement on vascular medicine and catheter-based peripheral vascular interventions: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physician Task Force on Clinical Competence (ACC/ACP/SCAI/SVMB/SVS Writing Committee to develop a clinical competence statement on peripheral vascular disease). *JAmCollCardiol* 2004;44:941-57.
375. ICACSF. ICACSF Standards for the Accreditation of Carotid Stenting Facilities. [www.icacsforg.org](http://www.icacsforg.org) 2011.
376. Fiehler J, Jansen O, Berger J, Eckstein HH, Ringleb PA, Stingele R. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008;50:1049-53.
377. AQUA. AQUA Qualitätsreport 2010. In; 2011.
378. Shackley P, Slack R, Booth A, Michaels J. Is there a positive volume-outcome relationship in peripheral vascular surgery? Results of a systematic review. *EurJVascEndovascSurg* 2000;20:326-35.
379. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *AnnInternMed* 2002;137:511-20.
380. Holt PJ, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM. Meta-analysis and systematic review of the relationship between hospital volume and outcome following carotid endarterectomy. *EurJ Vasc EndovascSurg* 2007;33:645-51.
381. Killeen SD, Andrews EJ, Redmond HP, Fulton GJ. Provider volume and outcomes for abdominal aortic aneurysm repair, carotid endarterectomy, and lower extremity revascularization procedures. *J Vasc Surg* 2007;45:615-26.
382. Eckstein HH, Heider P, Wolf O, Hanke M, Niedermeier H, Noppeney T, Umscheid T, Wenk H. Mindestmengen bei der Carotis TEA. Ergebnisse der Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie 1999-2001 und Stand der Literatur. *Gefäßchirurgie* 2005;10:328-35.
383. Teso D, Frattini JC, Dardik A. Improved outcomes of carotid endarterectomy: The critical role of vascular surgeons. *Seminars in vascular surgery* 2004;17:214-8.
384. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid

- ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:235-46.
385. Smout J, Macdonald S, Weir G, Stansby G. Carotid artery stenting: relationship between experience and complication rate. *Int J Stroke* 2010;5:477-82.
386. Hobson RW, Howard VJ, Roubin GS, Brott TG, Ferguson RD, Popma JJ, Graham DL, Howard G. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg* 2004;40:1106-11.
387. Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, Gray WA, Ferguson RD, Katzen BT, Rosenfield K, Goldstein J, Cutlip DE, Morrish W, Lal BK, Sheffet AJ, Tom M, Hughes S, Voeks J, Kathir K, Meschia JF, Hobson RW, Brott TG. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:153-62.
388. Borchelt M, Pientka L, Wrobel N, Arbeitsgruppe der Bundesarbeitsgemeinschaft der klinisch-geriatrischen Einrichtungen e.V. der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie und der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie. Abgrenzungskriterien der Geriatrie. Version 1.3. 2004.
389. Teufelsbauer H, Polterauer P, Prusa A. Der geriatrische Patient aus chirurgischer Sicht: Infrarenales Aortenaneurysma und Carotisstenose. *Acta Chir Austriaca* 2001;33:223-7.
390. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation. Arbeitshilfe zur geriatrischen Rehabilitation. Schriftenreihe der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation 2008;Heft 6.
391. Bjarnason-Wehrens B. Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen. In: *Clin Res Cardiol*; 2007:1-54.
392. Bjarnason-Wehrens B, Bott D, Benesch L, Bischoff KO, Buran-Kilian B, Gysan D, Hollenstein U, Mayer-Berger W, Wilkniss R, Sauer G. Long-term results of a three-week intensive cardiac out-patient rehabilitation program in motivated patients with low social status. *Clin Res Cardiol* 2007;96:77-85.
393. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:163-71.
394. Rieger H. Medizinische Rehabilitation. In: Rieger H ed., *Klinische Angiologie*. Heidelberg-Berlin-New York: Springer 1999.; 1999.
395. Fahrig C, Baitsch G, Prokein R, Amendt K, Bachmann H, Bolte J, Dohmen A, Everts B, Wilhelm C, Kainer K. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Angiologie zur Rehabilitation von Patienten mit Gefäßerkrankungen. [http://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/reha\\_gefaesserkrpdf](http://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/reha_gefaesserkrpdf) 2005.
396. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396-404.
397. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009;120:e169-e276.

398. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
399. Sander D, Etgen T. [Secondary prevention of stroke according to PROFESS and SPARCL]. *Internist (Berl)* 2009;50:1227-38.
400. Schneider CA, Erdmann E. [Secondary prevention of cardiovascular diseases]. *Internist (Berl)* 2004;45 Suppl 1:S23-S30.
401. Roth SM, Back MR, Bandyk DF, Avino AJ, Riley V, Johnson BL. A rational algorithm for duplex scan surveillance after carotid endarterectomy. *JVascSurg* 1999;30:453-60.
402. Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH. Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke: a systematic review of the literature. *Stroke* 1998;29:244-50.
403. Groeschel K, Riecker A, Schulz JB, Ernemann U, Kastrup A. Systematic review of early recurrent stenosis after carotid angioplasty and stenting. 2005;36:367-73.
404. Lal BK, Hobson RW, Tofighi B, Kapadia I, Cuadra S, Jamil Z. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *J Vasc Surg* 2008;47:63-73.
405. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht kardiochirurgischen Eingriffen. *Anästh Intensivmed* 2010;51:S788-S97.
406. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299S-339S.
407. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Long-term outcome of endovascular treatment versus medical care for carotid artery stenosis in patients not suitable for surgery and randomised in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty study (CAVATAS). *CerebrovascDis* 2009;28:1-7.
408. Flu WJ, Schouten O, van Kuijk JP, Poldermans D. Perioperative cardiac damage in vascular surgery patients. *EurJ Vasc EndovascSurg* 2010;40:1-8.
409. Flu WJ, van Kuijk JP, Voute MT, Kuiper R, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Asymptomatic low ankle-brachial index in vascular surgery patients: a predictor of perioperative myocardial damage. *EurJVascEndovascSurg* 2010;39:62-9.
410. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, Weissman C, Mosseri M. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J AmCollCardiol* 2003;42:1547-54.
411. Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund HJ. Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke* 1981;12:750-8.
412. Ramsey DE, Miles RD, Lambeth A, Sumner DS. Prevalence of extracranial carotid artery disease: a survey of an asymptomatic population with noninvasive techniques. *JVascSurg* 1987;5:584-8.

413. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain* 1987;110 ( Pt 3):777-91.
414. Josse MO, Touboul PJ, Mas JL, Laplane D, Bousser MG. Prevalence of asymptomatic internal carotid artery stenosis. *NEUROEPIDEMIOLOGY* 1987;6:150-2.
415. Colgan MP, Strode GR, Sommer JD, Gibbs JL, Sumner DS. Prevalence of asymptomatic carotid disease: results of duplex scanning in 348 unselected volunteers. *J Vasc Surg* 1988;8:674-8.
416. Faggioli GL, Curl GR, Ricotta JJ. The role of carotid screening before coronary artery bypass. *JVascSurg* 1990;12:724-9.
417. Ahn SS, Baker JD, Walden K, Moore WS. Which asymptomatic patients should undergo routine screening carotid duplex scan? *AmJ Surg* 1991;162:180-3.
418. Klop RB, Eikelboom BC, Taks AC. Screening of the internal carotid arteries in patients with peripheral vascular disease by colour-flow duplex scanning. *EurJ Vasc Surg* 1991;5:41-5.
419. Ellis MR, Franks PJ, Cuming R, Powell JT, Greenhalgh RM. Prevalence, progression and natural history of asymptomatic carotid stenosis: is there a place for carotid endarterectomy? *EurJVascSurg* 1992;6:172-7.
420. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Jr., Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752-60.
421. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994;44:1046-50.
422. Gentile AT, Taylor LM, Jr., Moneta GL, Porter JM. Prevalence of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing infrainguinal bypass surgery. *ArchSurg* 1995;130:900-4.
423. Marek J, Mills JL, Harvich J, Cui H, Fujitani RM, Dilley RB, Baker JD, Moore WS, Porter JM. Utility of routine carotid duplex screening in patients who have claudication. *Journal of Vascular Surgery* 1996;24:572-9.
424. House AK, Bell R, House J, Mastaglia F, Kumar A, D'Antuono M. Asymptomatic carotid artery stenosis associated with peripheral vascular disease: a prospective study. *CardiovascSurg* 1999;7:44-9.
425. Ascher E, DePippo P, Salles-Cunha S, Marchese J, Yorkovich W. Carotid screening with duplex ultrasound in elderly asymptomatic patients referred to a vascular surgeon: is it worthwhile? *Ann Vasc Surg* 1999;13:164-8.
426. Simons PC, Algra A, Eikelboom BC, Grobbee DE, van der GY. Carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial disease: the SMART study. SMART study group. *JVascSurg* 1999;30:519-25.
427. Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Wong J. Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease: a prospective study and risk factor analysis. *CardiovascSurg* 1999;7:303-9.
428. Qureshi AI, Janardhan V, Bennett SE, Luft AR, Hopkins LN, Guterman LR. Who should be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? Experience from the Western New York Stroke Screening Program. *JNeuroimaging* 2001;11:105-11.

429. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *NEngl J Med* 1986;315:860-5.
430. Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand P, de Boissvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987;1:888-90.
431. O'Holleran LW, Kennelly MM, McClurken M, Johnson JM. Natural history of asymptomatic carotid plaque. Five year follow-up study. *AmJSurg* 1987;154:659-62.
432. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485-90.
433. Mess W, Steinke W, Rautenberg W, Hennerici M. Asymptomatic extracranial artery disease. In; 1992:199.
434. Shanik GD, Moore DJ, Leahy A, Grouden MC, Colgan MP. Asymptomatic carotid stenosis: a benign lesion? *Eur J Vasc Surg* 1992;6:10-5.
435. Bock RW, Gray-Weale AC, Mock PA, App SM, Robinson DA, Irwig L, Lusby RJ. The natural history of asymptomatic carotid artery disease. *J Vasc Surg* 1993;17:160-9.
436. Hobson II. Management of asymptomatic carotid stenosis: Influence of randomized clinical trials. *Seminars in vascular surgery* 1995;8:38-45.
437. Naylor AR, John T, Howlett J, Gillespie I, Allan P, Ruckley CV. Fate of the non-operated carotid artery after contralateral endarterectomy. *BrJSurg* 1995;82:44-8.
438. Tong Y, Royle J. Outcome of patients with symptomless carotid bruits: a prospective study. *CardiovascSurg* 1996;4:174-80.
439. Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y, Battista R, Simard D, Bourque F, Leclerc J, Cote R. Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Neurology* 1997;48:896-903.
440. Irvine CD. The significance of one occluded internal carotid artery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1998;16:91-3.
441. Longstreth WT, Jr., Shemanski L, Lefkowitz D, O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, Jr. Asymptomatic internal carotid artery stenosis defined by ultrasound and the risk of subsequent stroke in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1998;29:2371-6.
442. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2002;59:1162-6.
443. Roederer GO, Langlois YE, Lusiani L, Jager KA, Primozich JF, Lawrence RJ, Phillips DJ, Strandness DE, Jr. Natural history of carotid artery disease on the side contralateral to endarterectomy. *J Vasc Surg* 1984;1:62-72.
444. Hatsukami TS, Healy DA, Primozich JF, Bergelin RO, Strandness DE, Jr. Fate of the carotid artery contralateral to endarterectomy. *JVascSurg* 1990;11:244-50.
445. Johnson BF, Verlato F, Bergelin RO, Primozich JF, Strandness E, Jr. Clinical outcome in patients with mild and moderate carotid artery stenosis. *JVascSurg* 1995;21:120-6.

446. Rockman CB, Riles TS, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, Stone D, Guareschi C, Goldstein J, Landis R. Natural history and management of the asymptomatic, moderately stenotic internal carotid artery. *JVascSurg* 1997;25:423-31.
447. Olin JW, Fonseca C, Childs MB, Piedmonte MR, Hertzner NR, Young JR. The natural history of asymptomatic moderate internal carotid artery stenosis by duplex ultrasound. *Vascular Medicine* 1998;3:101-8.
448. Muluk SC, Muluk VS, Sugimoto H, Rhee RY, Trachtenberg J, Steed DL, Jarrett F, Webster MW, Makaroun MS. Progression of asymptomatic carotid stenosis: a natural history study in 1004 patients. *J Vasc Surg* 1999;29:208-14.
449. Liapis C, Kakisis J, Papavassiliou V, Ntanou A, Kontopoulou S, Kaperonis E, Koumakis K, Gogas J. Internal carotid artery stenosis: rate of progression. *EurJ Vasc EndovascSurg* 2000;19:111-7.