

Schlaganfall und Vorhofflimmern: Neueste Erkenntnisse und offene Fragen

Etwa ein Viertel aller ischämischen Schlaganfälle ist durch Vorhofflimmern (VHF), die häufigste kardi-ale Arrhythmie, bedingt. Obwohl in den letzten Jahren – insbesondere nach der Einführung der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) – signifikante Fortschritte in der Behandlung von Schlaganfallpatienten mit VHF erreicht wurden, bestehen vielfältige Herausforderungen und für den klinischen Alltag hoch relevante Fragen, die intensiv erforscht werden. Einige davon sind: Wann kann mit den DOAK nach einem Schlaganfall, der kürzlich stattgefunden hat, begonnen werden? Bleibt das günstige Sicherheitsprofil der DOAK bei speziellen Hochrisikopatientenpopulationen erhalten? Wie sind VHF-Patienten, die trotz Antikoagulation einen Schlaganfall erleiden, sekundärpräventiv zu behandeln? Sind die DOAK auch beim embolisch anmutenden Schlaganfall ohne VHF geeignet? Neben den DOAK eröffnen neue, innovative, präventive Ansätze, sowohl medikamentös als auch interventionell, neue Horizonte in der Behandlung von Schlaganfallpatienten mit VHF.

Foto: zlg



Alexandros A. Polymeris

Foto: zlg



Mira Katan

Foto: zlg



Urs Fischer

**von Alexandros A. Polymeris¹, Mira Katan¹
und Urs Fischer¹**

Das Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Arrhythmie in der erwachsenen Bevölkerung und wird mit zunehmendem Alter immer häufiger (1, 2), sodass bei Personen im Alter von 85 Jahren oder älter die Prävalenz von VHF auf etwa 20% geschätzt wird (3). VHF ist einer der wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall, verbunden mit einem 5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko (4, 5). Der kardioembolische, VHF-assoziierte Schlaganfall ist eine der führenden Ursachen für Tod und Behinderung (6), und dessen sozioökonomische Last nimmt mit der fortschreitenden Alterung der Bevölkerung deutlich zu (3, 6, 7).

Der Eckpfeiler der Schlaganfallprävention bei Patientinnen und Patienten mit VHF ist die orale Antikoagulation. Sie ist der Thrombozytenaggregationshemmung überlegen und basierte jahrzehntelang ausschliesslich auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (8, 9). Die VKA hemmen die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Sie sind durch einen langsamen Wirkeintritt, ein enges therapeutisches Fenster und zahlreiche Wechselwirkungen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln gekennzeichnet, die ein regelmässiges Gerinnungsmonitoring und Dosisanpassungen zur Aufrechterhaltung einer optimalen Antikoagulationsintensität erfordern (10). Um diese Limitationen zu überwinden, wurden neue Antikoagulanzen entwickelt, die spezifische Faktoren der Gerinnungskaskade direkt hemmen. Diese direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK), wie der direkte Thrombininhibitor Dabigatran sowie die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban,

sind mittlerweile seit zirka 10 Jahren zugelassen und haben die Schlaganfallprävention bei Patienten mit VHF revolutioniert: Die DOAK wurden in 4 grossen randomisierten, kontrollierten Studien gegenüber den VKA untersucht (11–14), woraus sich eine vergleichbare Wirksamkeit bei der Prävention des ischämischen Schlaganfalls und eine überlegene Sicherheit in Bezug auf intrakranielle Blutungen ergab sowie eine geringere Mortalität unter DOAK (15). Entsprechend werden in den aktuellen Richtlinien zur Schlaganfallprävention bei VHF-Patienten die DOAK gegenüber VKA vorgezogen (16, 17). Der Einsatz der Antikoagulationstherapie bei VHF-Patienten nimmt in den letzten Jahren stetig zu, was vor allem auf die zunehmende Verwendung von DOAK zurückzuführen ist (18, 19).

Trotz dieser Entwicklungen bleiben im Feld der Sekundärprävention des VHF-assoziierten Schlaganfalls zahlreiche unbeantwortete Fragen und Herausforderungen, die intensiv erforscht werden. In diesem Artikel wird auf diese, sowie auf die in diesem Kontext neu gewonnenen Forschungserkenntnisse näher eingegangen.

Wann mit DOAK nach kürzlich aufgetretenem Schlaganfall beginnen?

In den ersten 2 Wochen nach einem VHF-assoziierten Schlaganfall liegt das Risiko für ein frühes Schlaganfallrezidiv ohne Antikoagulation zwischen 0,5% und 1,3% pro Tag (20). Während eine frühe Antikoagulation das Rezidivrisiko verringert, wird das Risiko für Blutungskomplikationen – insbesondere das Risiko für hämorrhagische Transformation des Infarkts bzw. für eine intrakranielle Blutung – erhöht, was den Nutzen des frühen Antikoagulationsbeginns negieren könnte (21). Obwohl die DOAK in diesem Kontext ideal erscheinen, da sie mit signifikant weniger intrakraniellen Blutungskomplikationen als die VKA assoziiert sind (15), wurden VHF-Patienten mit kürzlich aufgetretenem Schlaganfall in den

¹ Neurologie und Stroke Center, Universitätsspital Basel und Universität Basel

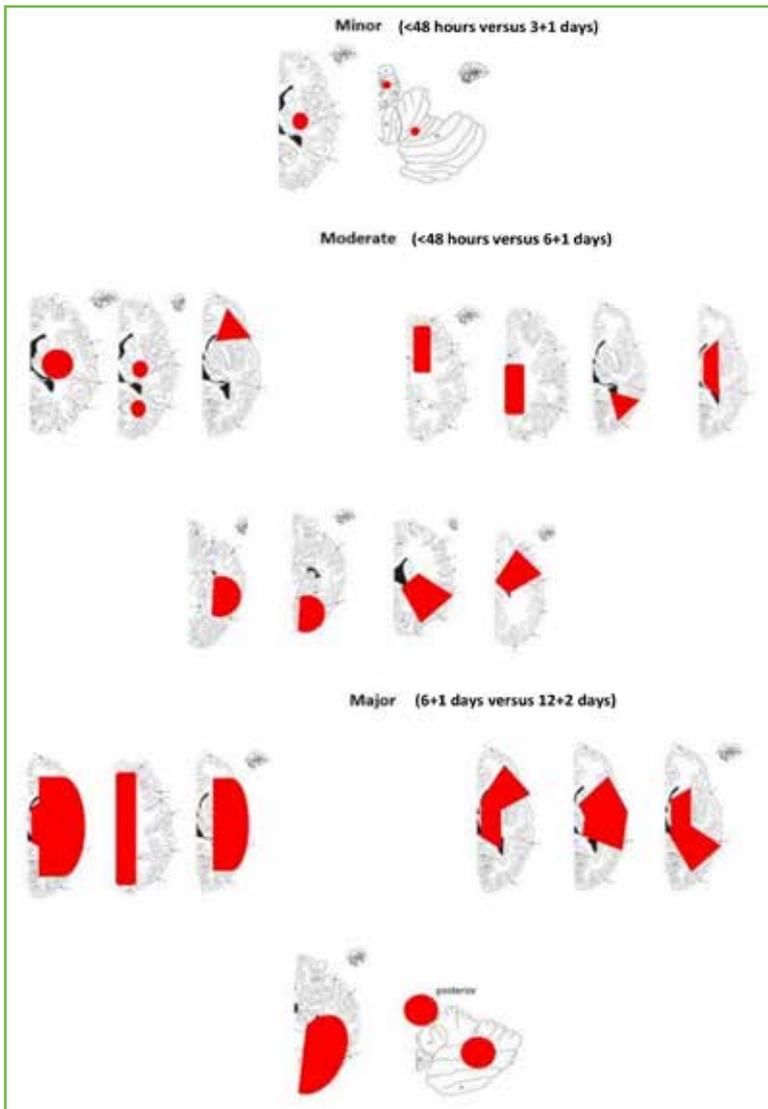


Abbildung 1: Schlaganfallklassifikation in der ELAN-Studie (modifiziert von Fischer et al., ESJ 2022 [33] mit Erlaubnis vom Verlag SAGE, European Stroke Organisation 2022)

grossen randomisierten DOAK-Studien ausgeschlossen (22). So beschränken sich die randomisierten Daten auf nur wenige kleinere Studien, die zwar ermutigende Resultate zugunsten der frühen Antikoagulation mit DOAK liefern, jedoch keine Aussage zum optimalen Zeitpunkt für den DOAK-Start erlauben (23, 24).

Basierend auf Expertenmeinungen und Beobachtungsdaten (25–27) wird in den aktuellsten Richtlinien der American Heart/Stroke Association und der European Society of Cardiology zur Sekundärprävention des Schlaganfalls bei VHF-Patienten eine schwache Empfehlung abgegeben, die orale Antikoagulation innerhalb von 14 Tagen nach Schlaganfall einzuleiten (16, 18). Die European Heart Rhythm Association empfiehlt den DOAK-Start gemäss der «1-3-6-12-Tage-Regel», je nach Schweregrad des Schlaganfalls nach 1 Tag (transitorische ischämische Attacke), nach 3 Tagen (milder Schlaganfall), nach 6 Tagen (mittelschwerer Schlaganfall) oder nach 12 Tagen (schwerer Schlaganfall), dies auch in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer hämorrhagischen Transformation des Infarkts in der zerebralen Bildgebung (29). Eine ähnliche Empfehlung wird in der Leitli-

nie der European Stroke Organisation ausgesprochen, die jedoch den Fokus auf die mittels Bildgebung dargestellte Infarktgrösse zusätzlich zum klinischen Schlaganfallsschweregrad legt (17). Das beruht auf der Beobachtung, dass grössere Infarkte anfälliger für eine hämorrhagische Transformation sind als kleinere (25). Neuere Beobachtungsdaten zeigen jedoch, dass ein noch früherer DOAK-Start innerhalb von 5 Tagen sicher erscheint (30). Das führte zu einer aktualisierten «1-2-3-4-Tage-Regel» für den DOAK-Start (31).

Beobachtungsdaten sind allerdings in der Aussagekraft durch eine deutliche Selektionsverzerrung limitiert, und die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für den DOAK-Start nach kürzlich aufgetretenem VHF-assoziierten Schlaganfall kann nur auf der Basis von randomisierten, kontrollierten Studien beantwortet werden (22). In der vor Kurzem veröffentlichten TIMING-Studie wurde der frühe (innerhalb von 4 Tagen nach Schlaganfall) mit dem späten (5–10 Tage nach Schlaganfall) DOAK-Start verglichen. Obwohl die TIMING-Studie aufgrund der langsamen Rekrutierung vorzeitig nach Einschluss von lediglich 888 Patienten (geplante Stichprobengrösse: 3000 Patienten) beendet wurde, zeigte sie, dass der frühe dem späteren DOAK-Beginn hinsichtlich des primären Endpunkts (ischämischer Schlaganfall, symptomatische intrazerebrale Blutung oder Tod innert 90 Tagen) nicht unterlegen war. In dieser Studie, in die hauptsächlich Patienten mit milden Schlaganfällen eingeschlossen wurden (mediane National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] Score von 4 Punkten) und in der keinerlei symptomatische intrazerebrale Blutungen beobachtet wurden, konnte jedoch die Überlegenheit des frühen Beginns nicht nachgewiesen werden (32). ELAN (33), OPTIMAS (34) und START (35) sind weitere, noch laufende, randomisierte, kontrollierte Studien zu diesem Thema, jede mit ihrem eigenen Design, welche die Evidenzlage, sowohl allein als auch auf der Ebene von Metaanalysen, stärken werden. Ein wichtiger Unterscheidungspunkt bei der ELAN-Studie ist deren Neuroimaging-basiertes Design, das je nach Infarktgrösse unterschiedliche Zeitpunkte für den DOAK-Start vorsieht (Abbildung 1). In der ELAN-Studie wurde die Rekrutierung der Zielstichprobe von 2032 Patienten im September 2022 abgeschlossen, die Ergebnisse werden im Jahr 2023 erwartet.

DOAK bei speziellen Patientenpopulationen

Obwohl die Vorteile der DOAK gegenüber VKA bei VHF-Patienten in den grossen randomisierten Studien überzeugend nachgewiesen wurden (15), bleibt unklar, ob das günstige Profil der DOAK bei speziellen, in den Studien unterrepräsentierten Hochrisikopatientenpopulationen erhalten bleibt (36–38).

Insbesondere waren Patienten mit kürzlich aufgetretenem Schlaganfall innert 1 bis 4 Wochen von den randomisierten Studien explizit ausgeschlossen worden (39), obwohl solche Patienten ein hohes Risiko für beides, Schlaganfallrezidive und intrakranielle Blutungskomplikationen, haben und das Hauptpatientengut ausmachen, das in der alltäglichen neurologischen Praxis gesehen wird. Diese Evidenzlücke konnte durch Beobachtungsdaten verbessert werden: Eine grosse gepoolte Analyse von individuellen Patientendaten aus

mehreren Kohortenstudien zeigte, dass die DOAK bei VHF-Patienten mit kürzlich aufgetretenem Schlaganfall mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert waren als die VKA, was vor allem durch ein geringeres Risiko für intrakranielle Blutungen bedingt war und mit der randomisierten Evidenz konsistent ist (40). Auch bei Patienten mit einem behindernden Schlaganfall innerhalb der letzten 3 bis 6 Monate, die auf Hilfe bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten angewiesen sind und von den randomisierten Studien ausdrücklich ausgeschlossen wurden (39), zeigten Beobachtungsdaten, dass das vorteilhafte Profil der DOAK gegenüber VKA erhalten bleibt (41). Ebenso konnte bei hochbetagten VHF-Patienten > 85 Jahre mit kürzlich aufgetretenem Schlaganfall (Anteil in randomisierten Studien bei 5% der Population [42–44]), in einer neuen grossen Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass das günstige Profil der DOAK gegenüber VKA aufrechterhalten wurde, dies ohne Hinweise für Sicherheitsbedenken (45). Das ist wichtig, da bei alten Patienten viele Ärzte gegenüber DOAK skeptisch waren (38, 46). Grund dafür sind die im Alter häufig vorhandene Nierenfunktionsstörung, Polypharmazie und niedriges Körpergewicht, Faktoren, die mit der DOAK-Pharmakokinetik interferieren könnten. Dazu kommt die Sorge über die negative Interaktion auf die Compliance und das Sturzrisiko aufgrund der häufig bestehenden, schlaganfallbedingten motorischen und kognitiven Defizite.

Zu solchen vulnerablen VHF-Patientenpopulationen ergaben sich in den letzten Jahren weitere wichtige Erkenntnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien, die zwar keine Patienten mit kürzlich aufgetretenem Schlaganfall untersuchten, jedoch im Gesamtkontext sehr informativ sind. Die AVERROES-Studie zeigte bei VHF-Patienten, bei denen eine VKA-Therapie ungeeignet war, dass die Antikoagulation mit dem DOAK Apixaban im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) das Schlaganfallrisiko bei vergleichbarem Blutungsrisiko drastisch reduzierte (47). Am meisten schienen gemäss einer AVERROES-Subanalyse ältere VHF-Patienten zu profitieren, die ein besonders hohes Schlaganfallrisiko aufwiesen und im Vergleich zu den jüngeren Patienten einen wesentlich grösseren Nutzen der Antikoagulation zeigten, ohne dass dabei das Blutungsrisiko zunahm (48). Ähnliche Daten zu sturzgefährdeten Patienten lieferte eine Subanalyse der randomisierten, kontrollierten ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie: Hier war der Nutzen des DOAK Edoxaban, verglichen mit VKA, bei Patienten mit hohem Sturzrisiko noch grösser: Patienten unter Edoxaban wiesen eine noch deutlichere Reduktion des Risikos für Blutungskomplikationen und Mortalität auf als Patienten unter VKA (49). Schliesslich zeigte die japanische randomisierte, plazebokontrollierte ELDERCARE-AF-Studie bei VHF-Patienten im Alter von über 80 Jahren, die für eine Antikoagulation in Standarddosen für ungeeignet betrachtet wurden, dass Edoxaban in niedriger Dosis in der Schlaganfallprävention weiterhin wirksam war, dies bei einem nur leicht, statistisch nicht signifikant erhöhten Blutungsrisiko.

Zusammengefasst deuten diese Daten darauf hin, dass die orale Antikoagulation mit DOAK selbst bei den vulnerabelsten VHF-Patienten von Vorteil zu sein scheint. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Evidenz nur für Patienten mit nicht valvulärem VHF gilt. Bei Hochrisiko-

patienten mit mechanischen Herzklappen oder rheumatischer Herzkrankheit führt die orale Antikoagulation mit DOAK aber zu schlechteren Outcomes, verglichen mit VKA, wie die ältere RE-ALIGN- und die kürzlich publizierte INVICTUS-Studie zeigten (50, 51). Eine weitere Hochrisikopatientenpopulation von besonderem Interesse sind VHF-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse, die aus den grossen randomisierten DOAK-Studien ausgeschlossen wurden. 2 kleine, vor Kurzem veröffentlichte randomisierte Studien verglichen Apixaban mit VKA bei dieser Patientenpopulation: die AXADIA-AFNET-8- und die RENAL-AF-Studie (52, 53). Eine definitive Schlussfolgerung zur optimalen Antikoagulationsstrategie kann mangels statistischer Aussagekraft aus diesen Studien nicht gezogen werden. In beiden Studien wurden jedoch besonders hohe Blutungsraten beobachtet, was den Nutzen einer Antikoagulationstherapie von vornherein grundsätzlich infrage stellt. Die noch laufende 3-armige SAFE-D-Studie (NCT03987711), die Apixaban mit VKA und keiner Antikoagulation vergleicht, wird hoffentlich diese Frage beantworten.

Schlaganfall trotz Antikoagulation – was tun?

Obwohl die oralen Antikoagulanzen das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall bei VHF-Patienten deutlich reduzieren (8, 9, 15), besteht trotz Antikoagulation ein erhebliches residuelles Schlaganfallrisiko von 0,7% bis 2,3% jährlich (54–57). Neben dem zunehmenden Einsatz der oralen Antikoagulanzen seit der Einführung der DOAK (18, 19) nimmt die Anzahl der VHF-Patienten, die trotz Antikoagulation einen Schlaganfall erleiden, ebenfalls zu (58, 59). In einer kürzlich durchgeführten Analyse aus dem Schweizerischen Schlaganfallregister standen bis zu 38% aller VHF-Patienten mit ischämischen Schlaganfall zum Zeitpunkt des Schlaganfalls bereits unter einer Antikoagulationstherapie (59). Das stellt im klinischen Alltag eine zunehmende Herausforderung dar, da bei VHF-Patienten mit Schlaganfall trotz Antikoagulation ein deutlich höheres Risiko für Rezidivschlaganfälle besteht als bei Patienten mit Schlaganfall ohne vorbestehende Antikoagulation (60–62), dies mit Rezidivraten von bis zu 8,9% pro Jahr (60). Effektive, sekundär präventive Strategien werden in dieser Patientenpopulation somit dringend benötigt. In einer kürzlich durchgeführten, grossen, gepoolten Analyse schien lediglich die nachfolgende Sekundärprävention mit DOAK mit besserem Outcome als eine Therapie mit VKA assoziiert zu sein (63). Weder die Zusatzbehandlung mit einer Thrombozytenaggregationshemmung noch ein Wechsel zwischen den verschiedenen DOAK-Subklassen erscheinen nach einem Schlaganfall trotz Antikoagulation von Nutzen, obwohl beide Strategien in der klinischen Praxis häufig angewendet werden (60, 61, 63, 64). Auch in der Gesamtpopulation von VHF-Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen Schlaganfall (unabhängig von vorbestehender Antikoagulation), fand eine Beobachtungsstudie keine Hinweise, dass die 2-mal täglich eingenommene DOAK-Therapie, verglichen mit einer 1-mal täglichen DOAK-Therapie, von grösserem Nutzen sein könnte, wobei beide DOAK-Dosierregimes mit besseren Outcomes als die VKA-Therapie assoziiert waren (65).

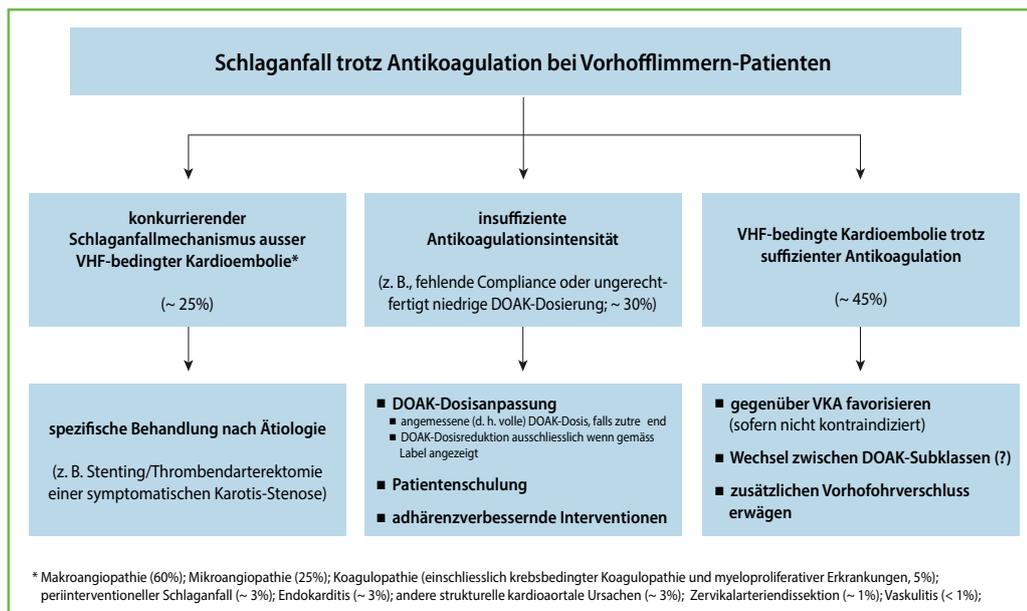


Abbildung 2: Ätiologische Klassifikation des Schlaganfalls trotz Antikoagulation und mögliche Präventionsstrategien (modifiziert von Siepen et al., Curr Opin Neurol 2022 [67] mit Erlaubnis vom Verlag © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc.; Daten von Polymeris et al., JNNP 2022 [63])

Es wird somit zunehmend klar, dass für den Schlaganfall trotz Antikoagulation neuartige präventive Strategien neben einer Therapie mit DOAK notwendig werden. Ausserdem brauchen wir ein besseres Verständnis der Ätiologie dieser Schlaganfälle, um stärker differenzierte und individualisierte Präventionsansätze zu ermöglichen (58, 66). Die Ätiologie des Schlaganfalls trotz Antikoagulation schien in einer grossen Studie tatsächlich heterogen zu sein, liess sich aber in 3 Hauptgruppen gliedern, die alle vergleichbar wichtig erschienen: (a) konkurrierende Schlaganfallmechanismen ausser VHF-bedingter Kardioembolie, (b) insuffiziente Antikoagulationsintensität, bedingt durch fehlende Compliance oder ungerechtfertigt niedrige DOAK-Dosierung, und (c) VHF-bedingte Kardioembolie trotz suffizienter Antikoagulation (63). Mangels randomisierter Daten zum Management von Patienten mit Schlaganfall trotz Antikoagulation werden in *Abbildung 2* verschiedene Sekundärpräventionsmöglichkeiten auf der Basis der oben genannten ätiologischen Klassifikation und von «Expert Opinion» zusammengefasst (63, 66, 67).

Eine sorgfältige Ursachenabklärung ist nach einem Stroke trotz Antikoagulation unverzichtbar, dies angesichts des gut belegten Beitrags häufiger konkurrierender Mechanismen zum Schlaganfallrisiko bei antikoagulierten VHF-Patienten, wie beispielsweise der Makro- (68–70) oder Mikroangiopathie (71, 72), die in einem geringeren Ausmass von einer Antikoagulation profitieren und anderweitige präventive Therapien erforderlich machen würden. Obwohl das weniger häufig ist, können auch zugrunde liegende Koagulopathien zum Schlaganfall trotz Antikoagulation beitragen (63): Abnorme Blutbildbefunde, erhöhte Laktatdehydrogenase- und CRP-(C-reaktives Protein-)Werte und insbesondere erhöhte D-Dimer-Werte sollten Verdacht erregen und zu weiteren Untersuchungen veranlassen, einschliesslich hämatologischer Abklärungen und Krebscreening, um potenziell relevante Komorbiditäten

wie myeloproliferative oder andere Neoplasmen aufzudecken und entsprechend zu behandeln (73, 74). Zu diesem Zweck dürfte auch der neu entwickelte OCCULT-5-Score für die Prädiktion okkulten Malignitäten nützlich sein (75).

Der Schlaganfall trotz Antikoagulation ist vermeidbar, wenn diesem eine insuffiziente Antikoagulationsintensität zugrunde liegt. In diesem Fall sollten Präventionsstrategien die Dosisanpassung von DOAK umfassen sowie die Erkennung der Prädiktoren einer mangelhaften Adhärenz (76), eine detaillierte Evaluation des Medikamenteneinnahmeverhaltens (77) der Patienten und adhärenzverbessernde Interventionen (78).

Für Patienten mit VHF-bedingter Kardioembolie trotz suffizienter Antikoagulation als häufigste Gruppe ergibt sich aus der kürzlich veröffentlichten, randomisierten LAAOS-III-Studie eine potenzielle Behandlungsoption. In der LAAOS-III-Studie wurde der chirurgische Verschluss des linken Vorhofohrs bei VHF-Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, als zusätzliche Behandlungsoption neben der oralen Antikoagulation untersucht. In dieser Studie konnte der Vorhofverschluss zusätzlich zur üblichen Antikoagulationstherapie das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall weiter reduzieren, was auf einen kombinierten pharmakologisch-mechanischen Schutzmechanismus hinweist (79). Inwiefern das auf den perkutanen Vorhofverschluss bei VHF-Patienten mit Schlaganfall trotz Antikoagulation übertragen werden darf, müsste in dedizierten randomisierten Studien untersucht werden (80). Eine solche Studie wird derzeit geplant.

DOAK bei embolisch anmutendem Schlaganfall unklarer Emboliequelle: One size fits all – oder doch besser massgeschneiderte Medizin?

Bei etwa 20 bis 30% aller ischämischen Schlaganfälle bleibt der zugrunde liegende Schlaganfallmechanismus

unklar (81). Bei einer Untergruppe dieser Patienten handelt es sich um einen «embolisch anmutenden Schlaganfall unklarer Emboliequelle» (embolic stroke of undetermined source [ESUS]), der als nicht lakunärer ischämischer Schlaganfall ohne Nachweis von VHF, ipsilateraler hochgradiger Stenose der intra- oder extrakraniellen hirnersorgenden Arterien oder eines anderen klaren Schlaganfallmechanismus definiert wurde (82). Da ein okkultes paroxysmales VHF dem ESUS zugrunde liegen könnte, wurde postuliert, dass diese Patienten von einer Antikoagulation profitieren könnten.

Diese Hypothese wurde in 2 grossen randomisierten, kontrollierten Studien geprüft: In der RESPECT-ESUS-Studie wurde das DOAK Dabigatran mit ASS bei über 5000 ESUS-Patienten verglichen. Obwohl das Risiko für schwere Blutungen unter Dabigatran mit ASS vergleichbar war, war Dabigatran in der Prävention von Rezidivschlaganfällen ASS nicht überlegen und führte zudem häufiger zu klinisch relevanten (jedoch nicht schweren) Blutungen (83). In der NAVIGATE-ESUS-Studie war bei über 7000 ESUS-Patienten das DOAK Rivaroxaban in der Prävention von Rezidivschlaganfällen ASS ebenfalls nicht überlegen. Unter Rivaroxaban wurde zudem ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Blutungen im Vergleich zu ASS beobachtet, das zwar eher auf ein unerwarteterweise zu niedriges Blutungsrisiko in der ASS-Gruppe als auf ein zu hohes Blutungsrisiko in der Rivaroxaban-Gruppe zurückzuführen war, jedoch zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte, auch angesichts fehlender Hinweise für eine Überlegenheit in der Interimsanalyse (84). Diese Ergebnisse weckten Zweifel an der Angemessenheit und der klinischen Relevanz des ESUS-Konstrukts, das zu stark vereinfacht sein könnte, da darunter eine Mischung aus unterschiedlichen Schlaganfallmechanismen gemeinsam klassifiziert wurde, die offenbar unterschiedlich auf eine Antikoagulation ansprechen (85). In beiden Studien war die Detektionsrate von VHF während des Follow-ups tatsächlich deutlich geringer als erwartet (83, 84). Zudem suggerierten weitere Analysen aus der NAVIGATE-ESUS-Studie, dass bei einem erheblichen Anteil der Patienten der Atheroembolismus der postulierte Schlaganfallmechanismus war (86).

Als antithrombotische Standardtherapie bei ESUS ist in den aktuellen Richtlinien daher weiterhin die Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen (16, 87). Ein längeres Herzrhythmusmonitoring von über 48 Stunden wird ebenfalls empfohlen, um die Detektionsrate für subklinisches Vorhofflimmern zu erhöhen (88).

Die Annahme, dass alle embolieverdächtigen Schlaganfallpatienten mit Antikoagulation behandelt werden sollten, hat sich nicht bestätigt, eine präzisere Selektion von Patienten, die von einer oralen Antikoagulation profitieren könnten, ist entsprechend nötig. Die kleinere ATTICUS-Studie, die bei ESUS-Patienten das DOAK Apixaban mit ASS verglich, wendete eine differenziertere ESUS-Definition an, einschliesslich eines «kardioembolischen Risikoprofils» mit beispielsweise Nachweis einer linksatrialen Dilatation oder mit anderen auf einen kardioembolischen Schlaganfallmechanismus hinweisenden Faktoren als Einschlusskriterium (89). In dieser Studie wurde zudem ein obligatorisches Herzrhythmusmonitoring mit Wechsel von ASS auf Apixaban im Fall einer VHF-Detektion durchgeführt. Als primärer End-

punkt galten neue ischämische Hirninfarkte in der Bildung nach 12 Monaten. Die ATTICUS-Studie wurde an der European Stroke Organisation Conference 2022 vorgestellt: Wegen fehlenden Unterschieds zwischen den beiden Gruppen und wegen Schwierigkeiten in der Rekrutierung wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. In der Folge wurden 352 Patienten analysiert, wovon 23% während der Studie mit VHF mit Herzrhythmusmonitoring diagnostiziert wurden. Apixaban war im Vergleich zu ASS sicher ohne relevante Erhöhung des Blutungsrisikos. Zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den primären Endpunkt neuer ischämischer Hirnläsionen zeigte sich jedoch kein Unterschied. Die grosse Anzahl an Cross-over-Patienten und der entsprechend grosse Anteil an Patienten, der letztlich unter einer Antikoagulation stand, haben es womöglich bei der geringen Gesamtzahl an Patienten nicht erlaubt, einen Unterschied zu detektieren.

Weitere 2 laufende Biomarker-basierte, randomisierte Studien vergleichen die Strategie einer frühen oralen Antikoagulation gegenüber der Standardtherapie mit Thrombozytenaggregationshemmung bei hochselektionierten Patienten mit zugrunde liegender atrialer Kardiopathie. Dabei wird angenommen, dass diese Patienten auf Antikoagulation responsiver sein könnten. Das Konzept der atrialen Kardiopathie basiert auf Daten über die Entstehung von linksatrialen Thromben, die auch in Abwesenheit von VHF gebildet werden können. Zudem umfasst es die verschiedenen Pathologien des Vorhofgewebes, die zu einer linksatrialen Dysfunktion und entsprechend Thromboembolien führen können, auch wenn zu diesem Zeitpunkt kein manifestes VHF vorliegt (90). Die ARCADIA-Studie vergleicht bei ESUS-Patienten das DOAK Apixaban mit ASS und definiert das Vorhandensein einer atrialen Kardiopathie durch eine Kombination von elektrokardiografischen, echokardiografischen bzw. einem blutbasierten Biomarker (NT-proBNP) (91).

Im Gegensatz dazu wird in der MOSES-Studie (NCT03961334) die Strategie einer unmittelbaren DOAK-Therapie (Dabigatran, Apixaban oder Edoxaban) mit der aktuellen Standardtherapie (ASS oder Clopidogrel oder auch duale Thrombozytenaggregationshemmung) bei allen Schlaganfallpatienten ohne bekanntes VHF (nicht nur ESUS) mit erhöhten Biomarkerwerten verglichen. Die Rationale, nicht nur ESUS-Patienten zu untersuchen, basiert auf der Annahme, dass der Rezidivschlaganfall bei einer zugrunde liegenden atrialen Kardiopathie mit einer Antikoagulation besser verhindert werden kann als mit Thrombozytenaggregationshemmung. Zur Identifikation der zugrunde liegenden atrialen Kardiopathie wird das mittelregionale proatriale natriuretische Peptid (MRproANP) eingesetzt, das stark mit neu detektiertem VHF sowie mit dem Risiko für ein Schlaganfallrezidiv assoziiert ist (92).

Für beide Studien ist die Rekrutierung einer ausreichend grossen Stichprobe eine grosse Herausforderung, da die atriale Kardiopathie häufig mit einem bereits vorbekannten VHF oder mit einem zum Zeitpunkt des Schlaganfalls neu detektierten VHF einhergeht, was in beiden Studien ein Ausschlusskriterium ist. Für beide Studien zusammen sollen bis zu 1700 Patienten rekrutiert werden, und die Ergebnisse werden 2024 bzw. 2025 erwartet.

Innovative präventive Ansätze eröffnen neue Horizonte

Obwohl die Antikoagulation mit DOAK im Vergleich zu VKA ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist, treten Blutungskomplikationen unter DOAK weiterhin auf und sind mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden (93), was die Entwicklung neuer, ebenso wirksamer, aber noch sicherer oraler Antikoagulanzen erfordert. Im Gegensatz zur DOAK-assoziierten Thrombin- oder Faktor-Xa-Inhibition scheint der Faktor XIa bei der Hämostase nur eine begrenzte Rolle zu spielen (94). Die Faktor-XIa-Inhibition könnte somit die Hämostase von der Thrombose entkoppeln. Das heisst, sie könnte zur Hemmung thrombotischer Mechanismen bzw. zur Schlaganfallrisikoreduktion beitragen, dies jedoch bei gleichzeitiger Erhaltung der normalen Blutgerinnung. In der randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie PACIFIC-AF wurde Asundexian, ein neuer Faktor-XIa-Inhibitor, gegenüber Apixaban bei VHF-Patienten mit Fokus auf Sicherheitsendpunkte untersucht (95). Asundexian zeigte gegenüber Apixaban eine über 50%ige Reduktion des Blutungsrisikos, dies in Übereinstimmung mit den präklinischen Daten. Die Wirksamkeit von Asundexian in der Schlaganfallprävention bei VHF-Patienten im Vergleich zu Apixaban wird in der geplanten Phase-III-Studie OCEANIC-AF untersucht. Asundexian und weitere in Entwicklung befindliche Faktor-XIa-Inhibitoren könnten potenziell das Feld der antithrombotischen Therapie zur Schlaganfallprävention revolutionieren. Die Studienergebnisse werden mit grossem Interesse erwartet.

Neue Horizonte eröffnen sich jedoch nicht nur im Bereich der antithrombotischen Therapie. Die randomisierte EAST-AFNET-4-Studie untersuchte bei zirka 2800 Patienten mit neu diagnostiziertem VHF die Rhythmuskontrolle mit Antiarrhythmika oder interventioneller VHF-Ablation gegenüber Standardbehandlung. Dabei zeigte die Rhythmuskontrolle eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte einschliesslich Schlaganfall (96). Die soeben veröffentlichte Subanalyse aus der EAST-AFNET-4-Studie zu VHF-Patienten mit früherem Schlaganfall zeigte konsistente Ergebnisse mit der Hauptstudie (97). Die Rhythmuskontrolle scheint somit bei Schlaganfallpatienten mit neu diagnostiziertem VHF eine attraktive Strategie zur weiteren Stärkung der Schlaganfallprophylaxe zu sein.

Schliesslich bestehen im Bereich der nicht medikamentösen Therapien vielversprechende neue Perspektiven. Dazu gehört der perkutane Vorhofohrverschluss als attraktive Behandlungsoption bei VHF-Patienten zur Schlaganfallprävention (80), die bisher gegenüber Antikoagulation lediglich als Alternativbehandlung untersucht wurde, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko. In diesen Studien stellte sich heraus, dass der Vorhofohrverschluss einer Therapie mit VKA oder DOAK nicht unterlegen ist (98, 99). Inwiefern der perkutane Vorhofohrverschluss – nicht als Alternative zur Antikoagulation, sondern als Zusatztherapie – bei VHF-Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko, wie bei den oben genannten Patienten mit Schlaganfall trotz Antikoagulation, vom additiven Nutzen sein könnte, wird in eigenen randomisierten Studien künftig untersucht. ●

Merkmale:

- **Der Zeitpunkt für den Beginn einer Behandlung mit DOAK nach einem kürzlich aufgetretenen ischämischen VHF-assoziierten Schlaganfall bleibt unbekannt und wird in grossen randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Die bis anhin verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass der frühe DOAK-Start sicher erscheint.**
- **Sowohl Beobachtungs- als auch randomisierte Daten zeigen, dass das günstige Profil der DOAK gegenüber VKA in verschiedenen speziellen VHF-Patientenpopulationen erhalten bleibt, inklusive hochbetagten und sturzgefährdeten Patienten sowie Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen Schlaganfall und funktioneller Beeinträchtigung. Das ist nicht der Fall bei Patienten mit mechanischen Herzklappen oder rheumatischer Herzkrankheit. Der Nutzen der Antikoagulation mit DOAK erscheint bei der Mehrheit der vulnerablen VHF-Patientengruppen erhalten zu sein, ist jedoch ungewiss bei VHF-Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.**
- **Der Schlaganfall trotz Antikoagulation ist ein zunehmend häufiges Szenario in der täglichen Praxis, und dessen Ätiologie ist heterogen. Das optimale Management ist unklar – eine sorgfältige Ursachenabklärung und ein individualisiertes Vorgehen sind empfohlen, neuartige Präventionsstrategien zusätzlich zu einer Therapie mit DOAK sind notwendig.**
- **Die orale Antikoagulation ist der Thrombozytenaggregationshemmung bei unselektionierten ESUS-Patienten zwar nicht überlegen, doch könnten Patienten mit einer zugrunde liegenden atrialen Kardiopathie, identifiziert mit vielversprechenden Biomarkern, möglicherweise von einer oralen Antikoagulation profitieren. Studienresultate dazu werden in den nächsten 2 Jahren erwartet.**
- **Neue Horizonte eröffnen sich in der Schlaganfallprävention bei VHF durch innovative medikamentöse und nicht medikamentöse Ansätze, einschliesslich der Faktor-XIa-Inhibitoren, der Rhythmuskontrolle und des perkutanen Vorhofohrverschlusses.**

Korrespondenzadresse:

*Dr. sc. med. Alexandros A. Polymeris
Neurologie und Stroke Center
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
E-Mail: Alexandros.Polymeris@usb.ch*

Interessenkonflikte:

Dr. Alexandros Polymeris: Forschungsunterstützung durch die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften/Bangerter-Rhyner-Stiftung und die Schweizerische Herzstiftung.

Prof. Dr. Mira Katan: Forschungsunterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds, die Schweizerische Herzstiftung, Forschungsstipendien der USZ-Stiftung, BRAHMS Thermofisher und ROCHE Diagnostics; Prof. Katan ist die Principal Investigatorin der MOSES-Studie, der BIOSIGNAL-Studie sowie Koordinatorin des Schweizer Schlaganfallregisters; Mitglied des Steering Committee der Libexia-Stroke-Studie, der DISTAL-Studie, der TECNO-Studie und Schweizer Leiterin des CRESENDO-Konsortiums; Teilnahme an Advisory Boards für Astra Zeneca, Medtronic und BAYER; Prof. Katan ist aktuell die Vizepräsidentin der Schweizerischen Hirn Schlag Gesellschaft.

Prof. Dr. Urs Fischer: Forschungsunterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds und die Schweizerische Herzstiftung; Principal Investigator der ELAN-Studie, Co-Principal Investigator der DISTAL-, TECNO-, SWIFT DIRECT- und SWITCH-Studie; Forschungsgrants von Medtronic (BEYOND SWIFT, SWIFT DIRECT) und von Stryker, Rapid medical, Penumbra und Phenox (DISTAL); Konsultation für Medtronic, Stryker und CSL Behring (Honorare an die Institution); Teilnahme an Advisory Boards für Alexion/Portola, Boehringer Ingelheim, Biogen und Acthera (Honorare an die Institution); Mitglied eines Clinical Event Committee (CEC) der COATING-Studie (Phenox) und Mitglied des Data and Safety Monitoring Committee (DSMB) der TITAN-, LATE_MT- und IN EXTREMIS-Studien; Vizepräsident der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft.

Referenzen:

- Michaud GF et al.: Atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;384:353-361.
- Virani SS et al.: Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e139-e596.
- Krijthe BP et al.: Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013;34:2746-2751.
- Stewart S et al.: A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113:359-364.
- Wolf PA et al.: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-988.
- Feigin VL et al.: Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014;383:245-254.
- Chugh SS et al.: Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014;129:837-847.
- Singer DE et al.: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1990;323:1505-1511.
- Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) study group. *Lancet.* 1993;342:1255-1262.
- Ageno W et al.: Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e445-e885.
- Connolly SJ et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
- Patel MR et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.
- Granger CB et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
- Giugliano RP et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
- Ruff CT et al.: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-962.
- Kleindorfer DO et al.: 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52:e364-e467.
- Klijn CJ et al.: Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4:198-223.
- Gadssbøll K et al.: Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J.* 2017;38:899-906.
- Hohnloser SH et al.: Uptake in antithrombotic treatment and its association with stroke incidence in atrial fibrillation: Insights from a large German claims database. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:1042-1052.
- Hart RG et al.: Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: A retrospective study. *Stroke.* 1983;14:688-693.
- Álvarez-Sabín J et al.: Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2013;12:689-705.
- Seiffge DJ et al.: Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019;18:117-126.
- Hong KS et al.: Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74:1206-1215.
- Labovitz AJ et al.: Early apixaban use following stroke in patients with atrial fibrillation: Results of the ARES trial. *Stroke.* 2021;52:1164-1171.
- Paciaroni M et al.: Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: Effect of anticoagulation and its timing: The RAF study. *Stroke.* 2015;46:2175-2182.
- Abdul-Rahim AH et al.: Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: Analysis from VISTA. *Eur J Neurol.* 2015;22:1048-1055.
- Seiffge DJ et al.: Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology.* 2016;87:1856-1862.
- Hindricks G et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373-498.
- Steffel J et al.: 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23:1612-1676.
- De Marchis GM et al.: Early versus late start of direct oral anticoagulants after acute ischaemic stroke linked to atrial fibrillation: An observational study and individual patient data pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93:119-125.
- Kimura S et al.: Practical «1-2-3-4-days» rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke with atrial fibrillation: Combined hospital-based cohort study. *Stroke.* 2022;53:1540-1549.
- Oldgren J et al.: Early versus delayed non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (timing): A registry-based randomized controlled noninferiority study. *Circulation.* 2022;146:1056-1066.
- Fischer U et al.: Early versus late initiation of direct oral anticoagulants in post-ischaemic stroke patients with atrial fibrillation (ELAN): Protocol for an international, multicentre, randomised-controlled, two-arm, open, assessor-blinded trial. *Eur Stroke J.* 2022;7:487-495.
- Best JG et al.: Optimal timing of anticoagulation after acute ischemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMA): Protocol for a randomized controlled trial. *Int J Stroke.* 2022;17:583-589.
- King BT et al.: Optimal delay time to initiate anticoagulation after ischemic stroke in atrial fibrillation (start): Methodology of a pragmatic, response-adaptive, prospective randomized clinical trial. *Int J Stroke.* 2019;14:977-982.
- Seiffge DJ et al.: Management of patients with stroke treated with direct oral anticoagulants. *J Neurol.* 2018;265:3022-3033.
- Botto G et al.: Unmet clinical needs in elderly patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Adv Ther.* 2021;38:2891-2907.
- Stollberger C et al.: Use of direct-acting oral anticoagulants in nonagenarians: A call for more data. *Drugs Aging.* 2016;33:315-320.
- Yoon CH et al.: Eligibility and preference of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Comparison between patients with versus without stroke. *Stroke.* 2014;45:2983-2988.
- Seiffge DJ et al.: Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol.* 2019;85:823-834.
- Meya L et al.: Oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with recent stroke who are dependent on the daily help of others. *Stroke.* 2021;52:3472-3481.
- Lauw MN et al.: Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:1015-1023.
- Halperin JL et al.: Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;130:138-146.
- Kato ET JL et al.: Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the engage af-timi 48 trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5.
- Polymeris AA JL et al.: Oral anticoagulants in the oldest old with recent stroke and atrial fibrillation. *Ann Neurol.* 2022;91:78-88.
- Kato ET JL et al.: Overview of oral antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Ageing Res Rev.* 2019;49:115-124.
- Connolly SJ et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
- Ng KH et al.: Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing.* 2016;45:77-83.
- Steffel J et al.: Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: Engage af-timi 48 analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1169-1178.
- Eikelboom JW et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-1214.
- Connolly SJ et al.: Rivaroxaban in rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2022;387:978-988.
- Pokorney SD et al.: Apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation.* 2022;146:1735-1745.
- Reinecke H et al.: A randomized controlled trial comparing apixaban to the vitamin K-antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: the axadia-afnet 8 study. *Circulation.* 2022;doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779.
- Diener HC et al.: Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:1157-1163.
- Hankey GJ et al.: Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11:315-322.
- Easton JD et al.: Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:503-511.
- Rost NS et al.: Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: Findings from engage af-timi 48 (effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48). *Stroke.* 2016;47:2075-2082.
- Purrucker JC et al.: Etiology of ischemic strokes of patients with atrial fibrillation and therapy with anticoagulants. *J Clin Med.* 2020;9(9):2938.
- Meinel TR et al.: Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. *Ann Neurol.* 2021;89:42-53.
- Seiffge DJ et al.: Ischemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol.* 2020;87(5):677-687.
- Yaghi S et al.: Ischaemic stroke on anticoagulation therapy and early recurrence in acute cardioembolic stroke: The IAC study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:1062-1067.
- Tanaka K et al.: Atrial fibrillation-associated ischemic stroke patients with prior anticoagulation have higher risk for recurrent stroke. *Stroke.* 2020;51:1150-1157.
- Polymeris AA et al.: Aetiology, secondary prevention strategies and outcomes of ischaemic stroke despite oral anticoagulant therapy in

patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(6):588-598.

64. Paciaroni M et al.: Recurrent ischemic stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation who suffered an acute stroke while on treatment with nonvitamin K antagonist oral anticoagulants: The reno-extend study. *Stroke*. 2022;53:2620-2627.

65. Polymeris AA et al.: Once versus twice daily direct oral anticoagulants in patients with recent stroke and atrial fibrillation. *Eur Stroke J*. 2022;23969873221099477.

66. Stretz C et al.: Ischaemic stroke in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:1164-1172.

67. Siepen BM et al.: Anticoagulation after stroke: persistent uncertainties. *Curr Opin Neurol*. 2022;35:55-61.

68. Paciaroni M et al.: Risk factors for cerebral ischemic events in patients with atrial fibrillation on warfarin for stroke prevention. *Atherosclerosis*. 2010;212:564-566.

69. Lehtola H et al.: Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: Concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. *Eur J Neurol*. 2017;24:719-725.

70. Schaub F et al.: Differences between anticoagulated patients with ischemic stroke versus intracerebral hemorrhage. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e023345.

71. Hert L et al.: Small vessel disease is associated with an unfavourable outcome in stroke patients on oral anticoagulation. *Eur Stroke J*. 2020;5:63-72.

72. Du H et al.: Small vessel disease and ischemic stroke risk during anticoagulation for atrial fibrillation after cerebral ischemia. *Stroke*. 2021;52:91-99.

73. Stefanou MI et al.: Recurrent ischaemic cerebrovascular events as presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Neurol*. 2019;26:903-e964.

74. Navi BB et al.: Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol*. 2018;83:873-883.

75. Beyeler M et al.: Development of a score for prediction of occult malignancy in stroke patients (occult-5 score). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31:106609.

76. Polymeris AA et al.: Frequency and determinants of adherence to oral anticoagulants in stroke patients with atrial fibrillation in clinical practice. *Eur Neurol*. 2016;76:187-193.

77. Albert V et al.: Insights into direct oral anticoagulant therapy implementation of stroke survivors with atrial fibrillation in an ambulatory setting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105530.

78. Polymeris AA et al.: Protocol for maaestro: Electronic monitoring and improvement of adherence to direct oral anticoagulant treatment – a randomized crossover study of an educational and reminder-based intervention in ischemic stroke patients under polypharmacy. *Front Neurol*. 2018;9:1134.

79. Whitlock RP et al.: Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med*. 2021;384:2081-2091.

80. Huijboom MFM et al.: Left atrial appendage occlusion is underutilized. *Heart Rhythm O2*. 2022;3:444-447.

81. Kolominsky-Rabas PL et al.: Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to toast criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke*. 2001;32:2735-2740.

82. Hart RG et al.: Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-438.

83. Diener HC et al.: Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380:1906-1917.

84. Hart RG et al.: Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191-2201.

85. Paciaroni M et al.: Do the results of re-spect esus call for a revision of the embolic stroke of undetermined source definition? *Stroke*. 2019;50:1032-1033.

86. Ntaios G et al.: Efficacy and safety of rivaroxaban versus aspirin in embolic stroke of undetermined source and carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2019;50:2477-2485.

87. Dawson J et al.: European stroke organisation (eso) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022;7(3)-II.

88. Rubiera M et al.: European stroke organisation (eso) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. *Eur Stroke J*. 2022;7(3)-VI.

89. Geisler T et al.: Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (atticus randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke*. 2017;12:985-990.

90. Yaghi S et al.: Atrial cardiopathy: A mechanism of cryptogenic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15:591-599.

91. Kamel H et al.: The atrial cardiopathy and antithrombotic drugs in prevention after cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14:207-214.

92. Schweizer J et al.: Measurement of midregional pro-atrial natriuretic peptide to discover atrial fibrillation in patients with ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79:1369-1381.

93. Skaistis J et al.: Risk of fatal bleeding in episodes of major bleeding with new oral anticoagulants and vitamin k antagonists: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0137444.

94. Gailani D et al.: Factor xi and contact activation as targets for antithrombotic therapy. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1383-1395.

95. Piccini JP et al.: Safety of the oral factor xia inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (pacific-af): A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022;399:1383-1390.

96. Kirchhof P et al.: Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1305-1316.

97. Jensen M et al.: Early rhythm-control therapy for atrial fibrillation in patients with a history of stroke: A subgroup analysis of the east-afnet 4 trial. *Lancet Neurol*. 2023;22:45-54.

98. Holmes DR et al.: Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-542.

99. Osmancik P et al.: 4-year outcomes after left atrial appendage closure versus nonwarfarin oral anticoagulation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1-14.