



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
 - ・ オーバービュー 1編
 - ・ 検査 14編
 - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
 - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
 - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
 - ・ 血栓性疾患 17編
 - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
 - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

本編は次ページより掲載しております。

脳塞栓症に対する抗血栓療法 NAVIGATE ESUS 試験と RE-SPECT ESUS 試験の結果をどう 解釈するか？

内山真一郎*

Antithrombotic therapy for cerebral embolism: How to interpret the results of NAVIGATE ESUS and RE-SPECT ESUS trials

Shinichiro UCHIYAMA

要約：塞栓源不明の脳塞栓症(ESUS)において直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)とアスピリンを比較した NAVIGATE ESUS 試験と RE-SPECT ESUS 試験の結果は、いずれもアスピリンを上回る DOAC の有用性を示すことはできなかった。これらの結果は ESUS の原因として潜在性心房細動が主因であるとはいえず、動脈原性脳塞栓症がかなり多いことを示唆している。ESUS は抗凝固療法の有効な疾患と有効でない疾患に分類され、ESUS の治療方針を決定するには、ESUS の原因がどちらの群に分類されるか可能な限り検索する必要がある。心房細動の発生源となる左房心筋症は左房のリモデリングに伴う過凝固状態により心房細動がなくても脳塞栓症を発症する。心房細動は左房心筋症(心房心臓病)の表現型またはバイオマーカーの一つであり、心房心臓病全体が抗凝固療法の適応となる病態であると考えられる。若年性 ESUS の最大の原因である卵円孔開存はすべての症例が抗凝固療法の適応とはいえず、塞栓症リスクの層別化が必要である。

Key words: embolic stroke of undetermined source, antithrombotic therapy, NAVIGATE ESUS, RE-SPECT ESUS, clinical trial

はじめに

ESUS(embolic stroke of undetermined source)は原因不明の脳塞栓症を意味する新しい疾患概念であり、症候性脳梗塞(虚血性脳卒中)の4分の1前後を占める原因不明の脳梗塞(cryptogenic stroke)のうち塞栓症と考えられる患者がESUSと診断される¹⁾。最近、ESUS患者を対象として2件の大規模臨床試験が日本人患者を含めて行われたが、アスピリンを上回る直接作用型経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant: DOAC)の有効性は証明されなかった。本稿では、両試験の国内研究代表者であった立場から、これらの結果を分析し、ESUSという概念を再考し、

抗血栓療法の適応決定をどうするかについて、私見を交えて述べてみたい。

1. NAVIGATE ESUS 試験と RE-SPECT ESUS 試験の結果

NAVIGATE ESUS(New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source)試験は、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、その他の原因による脳梗塞を除外した脳梗塞7,213例をリバーロキサバン15mg投与群かアスピリン100mg投与群のいずれかに無作為割り付けし、450症例が脳卒中または全身塞栓症を発症するまで継続し、平均2年間観察する予定であった²⁾。しかしながら、中間解析の結果、試験を継続してもリバーロキサバンの有効性が期待できず(図1a)、リバーロキサバンで大出血が有意

*責任者連絡先：

山王病院・山王メディカルセンター脳血管センター
〒107-8332 東京都港区赤坂8-5-35
Tel: 03-3402-5581, Fax: 03-3402-5529
E-mail: suchiyama@iuhw.ac.jp

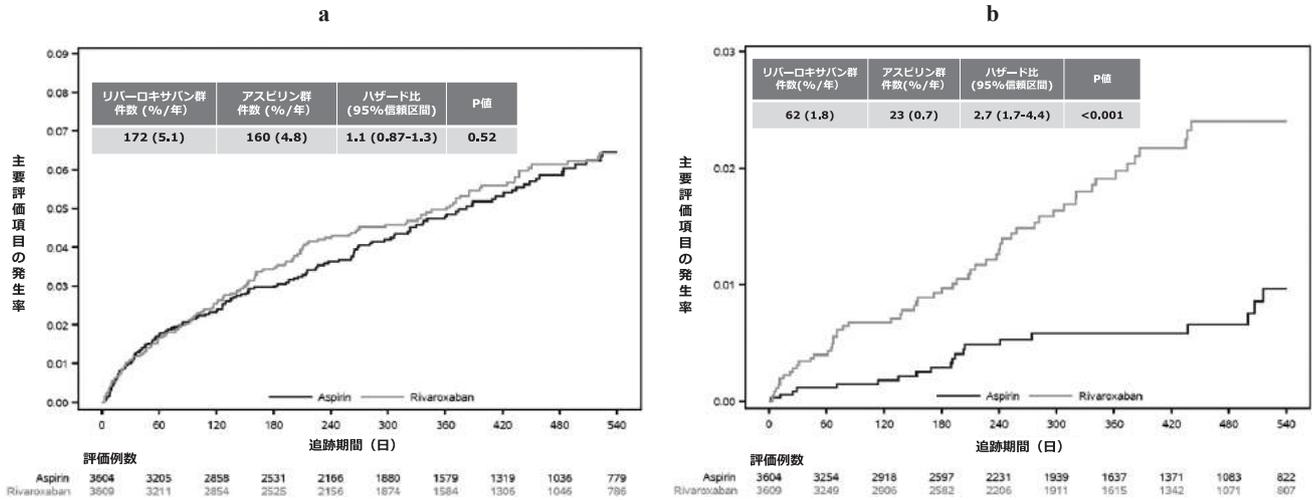


図1 NAVIGATE ESUS 試験の成績

脳卒中または全身塞栓は両群間で有意差がなく、大出血はリバーロキサバン群でアスピリン群より有意に多かった。

a. 有効性の主要評価項目：脳卒中または全身塞栓

b. 安全性の主要評価項目：大出血 (ISTH 基準)

NAVIGATE ESUS: New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source, ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis

(文献3より改変)

に多く発現していたことから(図1b)、試験は11カ月の時点で中止となった³⁾。

RE-SPECT ESUS (Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate versus Acetylsalicylic Acid in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source) 試験は、NAVIGATE ESUS 試験とほぼ同様な組み入れ基準で登録された脳梗塞 5,390 例をダビガトラン 150 mg か 110 mg (減量基準として 75 歳以上かクレアチニンクリアランスが 30~50 mL/分未満の場合)の1日2回投与群か、アスピリン 100 mg 投与群のいずれかに無作為割り付けし、353 例に脳卒中の再発が生じるまで6カ月から3年まで観察する予定であった⁴⁾。RE-SPECT ESUS 試験は予定通り19カ月間観察され、両群合計384例の脳卒中再発が生じて終了した。結果は、脳卒中再発がダビガトラン群でアスピリン群よりやや少なかったものの両群間に有意差はなく(図2a)、大出血も両群間で差がなかった(図2b)⁵⁾。

2. NAVIGATE ESUS 試験と RE-SPECT ESUS 試験の相違点

NAVIGATE ESUS 試験と RE-SPECT ESUS 試験における各投与群の脳卒中再発と大出血を比較してみたい(図1, 2)^{3,5)}。脳卒中の再発はリバーロキサバン投与群(5.1%/年)がダビガトラン投与群(4.1%/年)よりやや多いが大差はない(図1a, 図2a)。両試験のアスピリン投与群の脳卒中再発は全く同じ(4.8%/年)である(図1a, 図2a)。また、リバーロキサバン投与群(1.8%/年)とダビガトラン投与群(1.7%/年)の大出血の発現率はほぼ同じである(図1b, 図2b)。唯一明らかに異なるのは両試験のアスピリン投与群における大出血の発現率であり、RE-SPECT ESUS 試験(1.4%/年)では NAVIGATE ESUS 試験(0.7%/年)の2倍であった(図1b, 図2b)。このために NAVIGATE ESUS 試験では相対的にリバーロキサバンの安全性が懸念されたため試験が途中で中止されてしまったのである。同じアスピリンでこれほど出血リスクが異なった理由として考えられるのはアスピリンの剤型の相違である。NAVIGATE ESUS 試験では腸溶錠が用いられたが、RE-SPECT

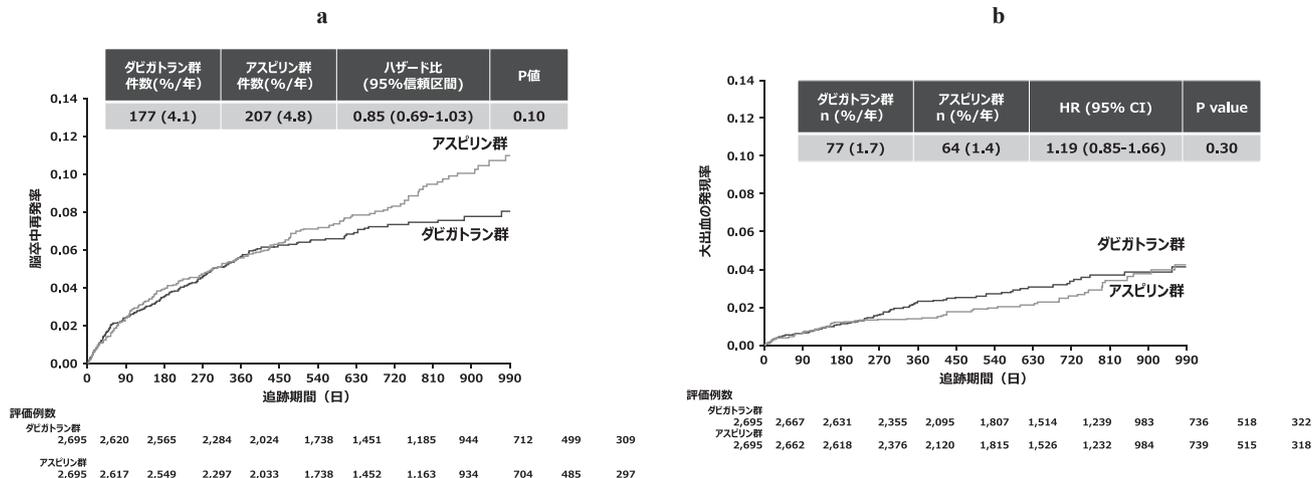


図2 RE-SPECT ESUS 試験の成績

脳卒中中の再発も大出血も両群間で有意差がなかった。

a. 有効性の主要評価項目：脳卒中中の再発

b. 安全性の主要評価項目：大出血 (ISTH 基準)

RE-SPECT ESUS: Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate versus Acetylsalicylic Acid in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source

ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis

(文献5より改変)

ESUS 試験では素錠が用いられた^{2,4)}。しかしながら、これらの剤型間で大出血の発現率を比較したエビデンスは見当たらず、消化管出血の頻度は剤型で差がないとの報告もあり⁶⁾、アスピリンの剤型の相違が両試験における大出血の頻度に影響を与えたかどうかは不明である。ただし、腸溶錠は胃酸分泌のためPHが低い胃では溶解せず、PHの上昇する腸に入ってから初めて溶解するので、胃粘膜障害が起りにくいため、上部消化管出血のリスクが低下する可能性はある。さらに、このことがアスピリンの吸収速度や抗血小板作用に影響を与え、全身の出血リスクが低減する可能性も否定はできない。

RE-SPECT ESUS 試験における脳卒中再発の累積発症曲線を見ると、1年以後からダビガトラン投与群とアスピリン投与群の曲線が徐々に乖離するのがわかる(図2a)⁵⁾。実際、後付け解析ではあるが、1年以後の両群間の再発率には有意差があり、ダビガトラン投与群でアスピリン投与群より低率であった。この経過は観察期間が長くなるほど左房負荷の低い潜在性心房細動の影響が大きくなることを示唆しているのかもしれない。一方、NAVIGATE ESUS 試験では11カ月までしか観察できなかったため、その後

に期待されたリバーロキサバンによる脳卒中再発予防効果を検出できなかったのかもしれない。心原性脳塞栓症の除外には24時間の心電図モニターが必須であった。ただし、NAVIGATE ESUS 試験では24時間以上の心臓モニターも施設によっては許容されていた²⁾が、RE-SPECT ESUS 試験では許容されていなかった⁴⁾。そのため、RE-SPECT ESUS 試験のほうが24時間以後に出現する発作性心房細動がより多く混在していた可能性がある。また、RE-SPECT ESUS 試験のサブグループ解析では高齢になるほどアスピリンと比較したダビガトランの脳卒中再発予防効果が高くなった(図3)⁵⁾。これは、高齢者ほど心房細動の発生が多くなることと関連しているように思われる。実際、RE-SPECT ESUS 試験のサブ解析によれば、観察期間中に心房細動が確認された症例での脳卒中再発率はダビガトラン投与群(5.7%/年)でアスピリン投与群(10.5%/年)より低かった⁷⁾。

一方、頭蓋内動脈狭窄の検索については、NAVIGATE ESUS では必須ではなく²⁾、RE-SPECT ESUS では必須項目になっていた⁴⁾。このことがアジア人のサブグループ解析で両試験の脳卒中再発率が反対の傾向を示した要因になった可能性がある^{3,5)}。す

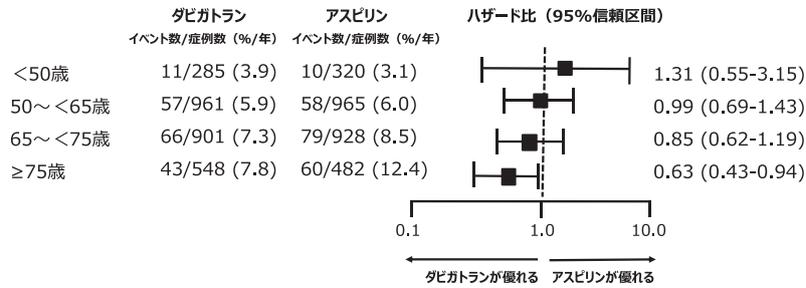


図3 RE-SPECT ESUS 試験の年齢別サブグループ解析
脳卒中再発率は高齢群ほどダビガトラン投与群でアスピリン投与群より低くなり、75歳以上では有意差を認めた。
(文献5より改変)

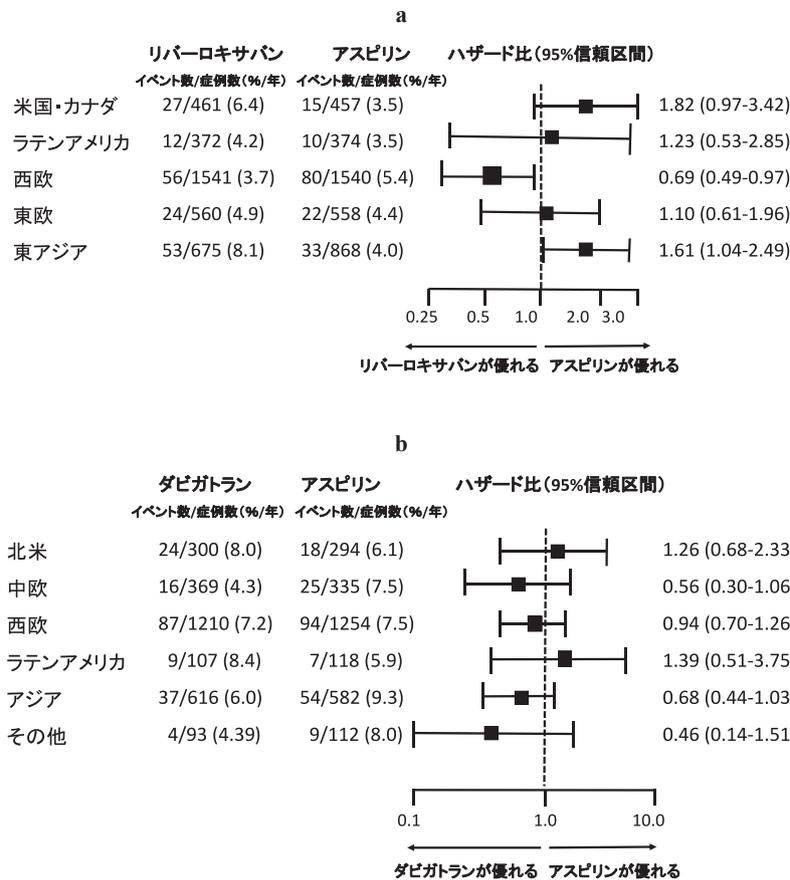


図4 NAVIGATE ESUS 試験と RE-SPECT ESUS 試験の地域別サブグループ解析
アジア人での有効性はアスピリンと比較して NAVIGATE ESUS ではリバーロキサバンが劣り、RE-SPECT ESUS ではダビガトランが優れる傾向を認めた。
a. NAVIGATE ESUS 試験の地域別解析(文献3より改変)
b. RE-SPECT ESUS 試験の地域別解析(文献5より改変)

なわち、NAVIGATE ESUS ではリバーロキサバンの効果が期待しにくい頭蓋内動脈狭窄例が多く含まれたため、頭蓋内動脈狭窄が多いアジア人で有効性が

劣り(図4a)³⁾、頭蓋内動脈狭窄が除外された RE-SPECT ESUS ではアジア人でダビガトランの有効性が勝る傾向が示されたと推測される(図4b)⁵⁾。

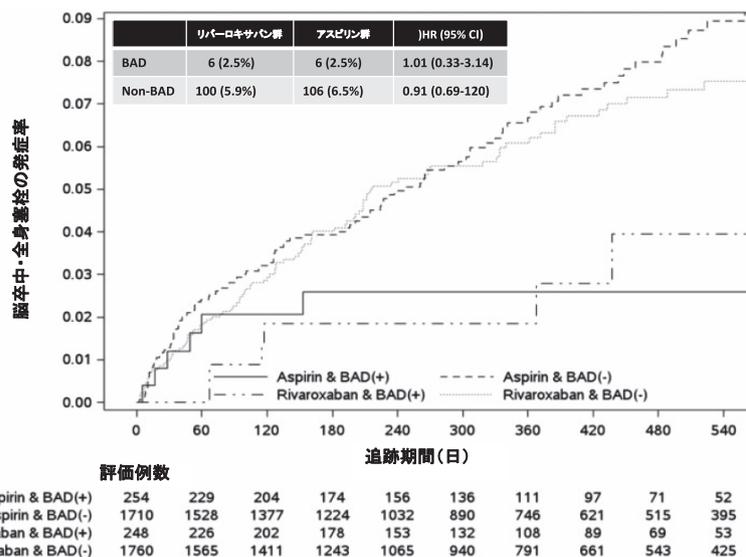


図5 NAVIGATE ESUS 試験における branch atheromatous disease (BAD) のサブ解析
BAD 群では非 BAD 群と同様に脳卒中・全身塞栓の発症率はリバーロキサバン投与群とアスピリン投与群で差がなかった。
(文献8より改変)

3. ESUS の診断基準と作業仮説の問題点

日本人を含むアジア人に多いとされている BAD (branch atheromatous disease) も現在の診断基準ではラクナ梗塞でもアテローム血栓性梗塞でもなく、その他の特殊な原因による脳梗塞でもないため ESUS に含まれてしまう¹⁾。実際、NAVIGATE ESUS に登録された症例においてラクナ梗塞より大きい深部穿通枝領域の単一梗塞を BAD として解析したところ、大脳半球における BAD の頻度は 12.6% であった⁸⁾。また、BAD 群でのリバーロキサバン投与群とアスピリン投与群の有効性と安全性はいずれも差がなかった(図5)⁸⁾。BAD はアテローム硬化を基盤とする病態であると考えられるので抗血小板療法を上回る抗凝固療法の有用性は期待しにくい。

NAVIGATE ESUS と RE-SPECT ESUS の作業仮説は、「塞栓源不明の脳塞栓症は、塞栓症であるからには抗血小板療法よりも抗凝固療法が有効なはずである」というものであった¹⁾。しかしながら、フィブリン血栓が塞栓源となる心原性脳塞栓症ではこの仮説が成り立つが、血小板血栓が主体と考えられる動脈原性脳塞栓症では成立しないであろう。それでも、大部分の ESUS は心原性脳塞栓症、特に潜在性

発作性心房細動と考えられるので、全体としては抗凝固療法のほうが有効であろうという前提のもとに試験が行われた⁹⁾。しかしながら、試験結果はわれわれの期待を裏切るものであった。このことは、ESUS の原因として心房細動が主因とはいえ、動脈原性脳塞栓症が予想以上に多かったことを示唆している¹⁰⁾。

4. 心房心臓病

新たな抗凝固療法の標的となる病態として心房心臓病 (atrial cardiopathy) が注目されている。心房細動の発生基盤となる左房心筋症は左房のリモデリングと拡張により過凝固状態を呈し、心房細動がなくても脳塞栓症を発症し得る(図6)¹¹⁾。すなわち、心房細動は伝導障害という心房心臓病の表現型またはバイオマーカーの一つであり、心房細動に限定せず、心房心臓病全体を抗凝固療法の適応となる病態であると捉える考え方である。

実際、Cardiovascular Health Study では、ベースラインで脳卒中と心房細動のない 3,723 例を平均 12.9 年追跡して虚血性脳卒中を発症した 585 例を解析したところ、atrial cardiopathy のバイオマーカーとな

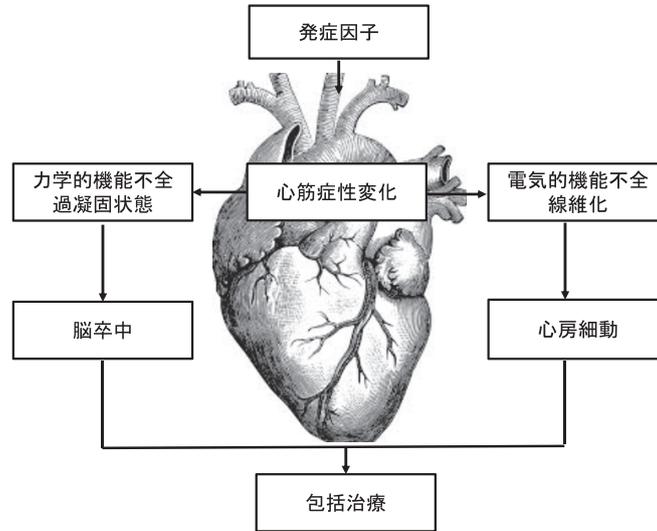


図6 心房心臓病 (atrial cardiopathy) の概念図

心房心臓病は様々な血管性危険因子により心筋症性変化を来して発症するが、力学的機能不全や過凝固状態を呈することにより心房細動がなくても脳卒中を発症する。一方、電氣的機能不全や線維化を呈することにより心房細動を引き起こすので、心房細動は心房心臓病の表現型またはバイオマーカーの一つであると捉えられる。したがって、心房心臓病には脳卒中と心房細動の両方を包括する対策が必要である。(文献 11 より改変)

る PTFV1 (P terminal force at V1 lead)、左房径、BNP (brain natriuretic peptide)、単独の心房細動が脳卒中の危険因子になっていたことを報告している¹²⁾。

現在、PTFV1>5000 μV 、左房サイズ $\geq 3 \text{ cm} / \text{mL}^2$ 、NT-ProBNP>250 pg / mL のうち 1 つ以上の基準を満たす atrial cardiopathy を伴った ESUS 患者においてアピキサバンとアスピリンを比較する ARCADIA (Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After Cryptogenic Stroke) 試験が北米で行われている¹³⁾。NAVIGATE ESUS のサブ解析において atrial cardiopathy の指標の一つである左房径が 4.6 cm を超える症例に限ると脳卒中の再発率はリバーロキサバン投与群でアスピリン投与群より有意に低かった(図 7)¹⁴⁾。この事実は心房細動の有無にかかわらず、atrial cardiopathy は DOAC の新たな治療ターゲットになり得ることを示唆している。

5. ESUS の分類と概念の再構築

ESUS は抗凝固療法の反応性により 2 群に分類されるように思われる¹⁵⁾。第 1 群は潜在性発作性心房細動、心房細動を伴わない心房心臓病、無症候性心

筋梗塞、卵円孔開存 (PFO)、担癌患者、血液凝固異常症が含まれる。第 2 群には非狭窄性主幹動脈プラーク、大動脈弓粥腫、非動脈硬化性血管病、原因不明が含まれる。第 1 群には抗凝固療法の有効性が期待されるが、第 2 群には抗凝固療法の効果が期待しにくく、個別の治療が必要であることが示唆される(図 8)。ESUS の治療方針を決定するには、ESUS 症例がどちらの群に分類されるか可能な限り原因を検索する必要がある、そのためには非狭窄性プラークを検索するための血管画像検査と心内塞栓源を検索するための経食道心エコーは必須の検査であるといえる。

ESUS 患者に対する発症後早期の抗凝固療法の適応決定に血液凝固マーカーの測定も提唱されている。米国では MOCHA (markers of coagulation and hemostasis activation) パネルと呼ばれる凝固活性化マーカーセットが用いられている。MOCHA に含まれるマーカーは、トロンビン・アンチトロンビン複合体、Dダイマー、プロトロンビン・フラグメント 1+2、フィブリン・モノマーである。これらのマーカーの 2 つ以上が高値の場合には潜在性の心房細動や悪性腫瘍の合併頻度が高く、再発率が高かったと

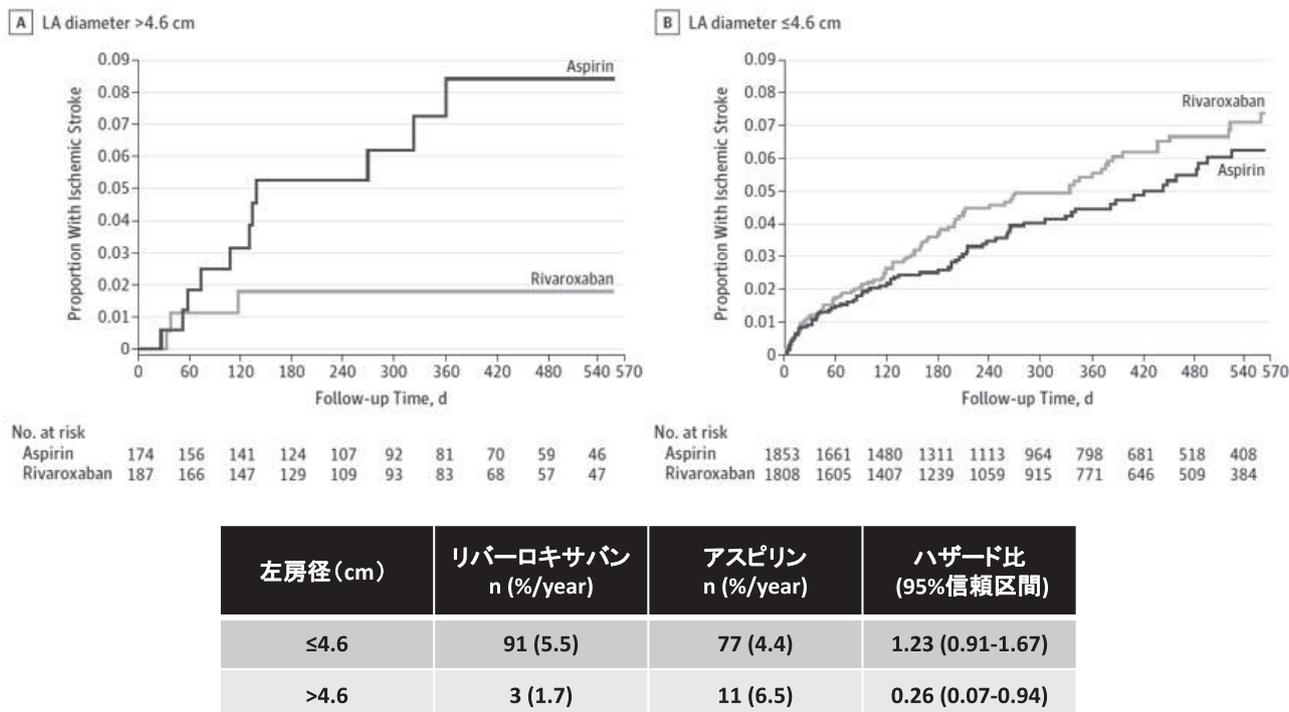


図7 NAVIGATE ESUS 試験の左房拡大二次解析

左房径が4.6 cmを超える群ではリバーロキサバン投与群でアスピリン投与群より虚血性脳卒中中の再発率が有意に少なかった。(文献14より改変)

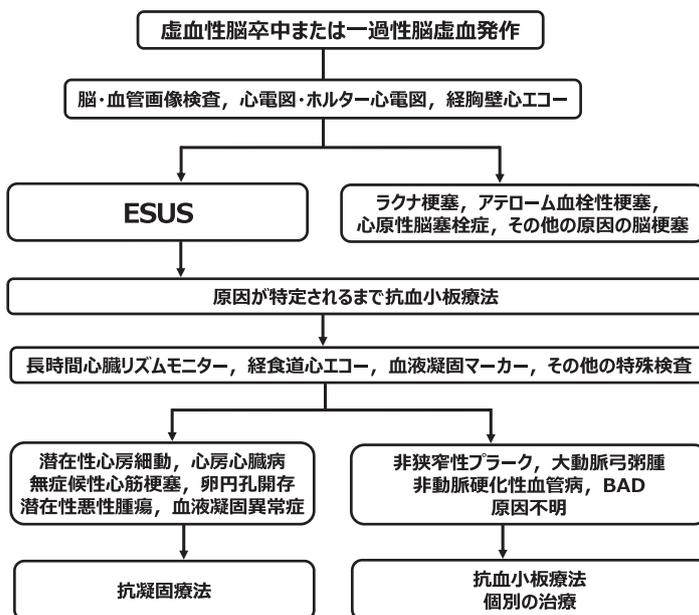


図8 ESUS(embolic stroke undetermined source)の治療指針

虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作を発症した患者には一次スクリーニング検査を施行し、ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症、その他の原因の脳梗塞のいずれにも該当しない患者がESUSに分類され、抗血小板療法を開始する。その後二次スクリーニング検査を施行し、抗凝固療法が有効な疾患が発見されれば、抗血小板薬から抗凝固薬に切り替え、抗凝固療法の有効性が期待できない疾患が発見されるか、依然として原因不明な場合には抗血小板療法を継続するか個別の治療を考慮する。

報告されている¹⁶⁾。

なお、若年者のESUSの最大の原因と考えられるPFOに関しては、一般住民の4分の1にも存在するすべての症例が抗凝固療法の適応とはいえず、孔のサイズやシャント量あるいはROPEスコアなどを用いて塞栓症リスクの層別化を行う必要がある¹⁷⁾。NAVIGATE ESUSのPFOサブ解析によれば、ROPEスコアが5点以上の症例では脳卒中再発率がリバーロキサバン群でアスピリン群の約5分の1であった¹⁸⁾。

ESUSは、塞栓源不明の脳塞栓症急性期に早期からの再発予防を目的とした抗血栓療法への適応を決定するための実用的な疾患概念であったが、すべてのESUS患者に一律に抗凝固療法を選択するのは正しくないというエビデンスが示されたので、原因不明の脳梗塞には抗凝固療法よりも抗血小板療法が第一選択になるという従来の推奨内容が変更されることはない¹⁹⁾。ESUSの原因を究明するには時間がかかるので、一次スクリーニングでESUSと診断された患者には原因が特定されるまでは抗血小板療法を行い、経食道心エコーや長時間心電図モニターを含む二次スクリーニング検査で抗凝固療法の適応となる原因が発見されたら、その時点から抗凝固療法に切り替えるという治療方針が妥当と考える(図8)。最後まで原因が不明なESUS(真のESUS)には抗血小板療法を継続することになる。

著者の利益相反(COI)の開示：

臨床研究(治験)(バイエル薬品、日本ベーリンガーインゲルハイム)

その他の報酬(ブリストル・マイヤーズ・スクイブ、武田薬品工業、シスメックス)

文献

- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group: Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* **13**: 429–438, 2014.
- Hart RG, Sharma M, Mundl H, Shoamanesh A, Kasner SE, Berkowitz SD, Pare G, Kirsh B, Poque J, Pater C, Peters G, Davaras A, Lang W, Wang Y, Wang Y, Cunha L, Eckstein J, Tatlisumak T, Shamalov N, Mikulik R, Lavados P, Hankey GJ, Czonkowska A, Toni D, Ameriso SF, Gagliardi RJ, Amarenco P, Berezcki D, Uchiyama S, Lindgren A, Endres M, Brouns R, Yoon BW, Ntaios G, Veltkamp R, Muir KW, Ozturk S, Arauz A, Bornstein N, Bryer A, O'Donnell MJ, Weitz J, Peacock F, Themeles E, Connolly SJ: Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic stroke of undetermined source: Design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur J Stroke* **1**:146–154, 2016.
- Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Berezcki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATE ESUS Investigators: Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* **378**: 2191–2201, 2018.
- Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, Brueckmann M, Sacco RL; RE-SPECT ESUS Investigators: Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke* **10**: 1309–1312, 2015.
- Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmünzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators: Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* **380**: 1906–1917, 2019.
- De Abajo FJ, Garcia RLA: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*, doi: 10.1186/1472-6904-1-1, Epub 2001 Feb 13.
- Granger CB, Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Cronin L, Fraessdorf M, Grauer C, Brueckmann M, for the RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus acetyl salicylic acid for stroke prevention in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT ESUS). Arrhythmia monitoring and outcomes. Late Breaking Science Abstract 20000. Scientific Session 2018 of the American Heart Association.
- Uchiyama S, Toyoda K, Kitagawa K, Okada Y, Ameriso S, Mundl H, Berkowitz S, Yamada T, Liu YY, Hart RG; NAVIGATE ESUS Investigators: Branch atheromatous disease diagnosed as embolic stroke of undetermined source: A sub-analysis of NAVIGATE ESUS. *Int J Stroke*, doi: 10.1177/1747493019852177, 2019. [epub ahead of print]
- Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritis K, Manios E, Spengos K, Michel P, Vemmos K: Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke* **46**: 176–181, 2015.

- 10) Caplan LR: Atrial fibrillation, past and future: from a stroke non-entity to an over-targeted cause. *Cerebrovasc Dis* **45**: 149–153, 2018.
- 11) Guichard JB, Nattel S: Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Col Cardiol* **70**:756–765, 2017.
- 12) Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, Okin PM, Thacker EL, Patton KK, Stein PK, deFilippi CR, Gottesman RF, Heckbert SR, Kronmal RA, Soliman EZ, Longstreth WT: Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke* **49**: 980–986, 2018.
- 13) Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, Meinzer C, Dillon C, Ewing I, Spilker JA, Di Tullio MR, Hod EA, Soliman EZ, Chaturvedi S, Moy CS, Janis S, Elkind MS: The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke* **14**: 207–214, 2019.
- 14) Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE, Haeusler KG, Mikulik R, Kasner SE, Toni D, Arauz A, Ntaios G, Hankey GJ, Perera K, Pagola J, Shuaib A, Lutsep H, Yang X, Uchiyama S, Endres M, Coutts SB, Karlinski M, Czlonkowska A, Molina CA, Santo G, Berkowitz SD, Hart RG, Connolly SJ: Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* **76**: 764–773, 2019.
- 15) Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB: Tailoring the approach to embolic stroke of undetermined source: a review. *JAMA Neurol* **76**: 855–861, 2019.
- 16) Ellis D, Rangaraju S, Duncan A, Hoskins M, Raza SA, Rahman H, Winningham M, Belagaje S, Bianchi N, Mohamed GA, Obideen M, Sharashidze V, Belair T, Henriquez L, Nahab F: Coagulation markers and echocardiography predict atrial fibrillation, malignancy or recurrent stroke after cryptogenic stroke. *Medicine (Baltimore)* **97**: e13830, 2018.
- 17) Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedelchev K, Papetti F, Thaler DE: An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* **81**: 619–625, 2013.
- 18) Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, Sharma M, Muir K, Veltkamp R, Ameriso SF, Endres M, Lutsep H, Messé SR, Spence JD, Nedelchev K, Perera K, Santo G, Olavarria V, Lindgren A, Bangdiwala S, Shoamanesh A, Berkowitz SD, Mundl H, Connolly SJ, Hart RG; NAVIGATE ESUS Investigators: Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol* **17**: 1053–1060, 2018.
- 19) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **45**: 2160–2236, 2014.