

# Thrombolyse beim ischämischen Hirnschlag: aktualisierte Empfehlungen<sup>1</sup>

Patrik Michel, Marcel Arnold, Hans-Jörg Hungerbühler, Stefan Engelter, Dimitrios Georgiadis, Felix Müller, Lutz Bönig, Claudio Städler, Marc Reichhart, Ernst-Wilhelm Radü, Alain Barth, Ralf Baumgartner, Philippe Lyrer, Heinrich P. Mattle, Roman Sztajzel, Barbara Tettenborn, Julien Bogousslavsky

Themengruppe «Akuttherapie des Hirnschlags» der Zerebrovaskulären Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS)

## Einleitung

Seit der Veröffentlichung der ersten schweizerischen Empfehlungen zur Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls mit rt-PA im Jahr 1998 [1]:

- wurde im Jahr 2002 die innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn durchzuführende intravenöse Thrombolyse mit rt-PA (Actilyse®) durch die Schweizer Arzneimittelbehörde zugelassen [2];
- wurde die Wirksamkeit der intraarteriellen Thrombolyse mit Prourokinase durch eine randomisierte Studie belegt [3]. Die Prourokinase ist ein Proenzym der Urokinase (Urokinase HS Medac®), die als gefässeröffnendes Medikament auf dem Schweizer Markt zugelassen ist [2];
- wurden sowohl für die intravenöse als auch für die intraarterielle Thrombolyse weitere Erfahrungen gewonnen [4–6] und
- wurden mechanische Revaskularisationsverfahren entwickelt, die allein oder in Kombination mit Thrombolytika anwendbar sind [7, 8].

Randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die Akutbehandlung mit Thrombolyse und Aspirin sowie die Aufnahme in eine spezialisierte Stroke Unit die Prognose nach einem Hirnschlag verbessern. Für den individuell betroffenen Patienten stellt die Thrombolyse die wirksamste therapeutische Massnahme dar, um bleibende Behinderung zu vermeiden. Die aktuellen Empfehlungen zur Thrombolyse stützen sich neben randomisierten kontrollierten Studien auf Konsensempfehlungen europäischer und amerikanischer Hirnschlagexpertengremien [3, 9–13].

## Ziel

Das Ziel dieser Empfehlungen ist es, die schweizerischen Richtlinien für den Einsatz der Thrombolyse beim Hirnschlag auf den aktuellen wis-

senschaftlichen Erkenntnisstand zu bringen. Dadurch soll diese Therapie möglichst vielen Hirnschlagpatienten angeboten, deren Langzeitbehinderung vermindert und deren Behandlungsrisiken tief gehalten werden.

## Methodik

Die Themengruppe «Akuttherapie des Hirnschlags» der Zerebrovaskulären Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS), bestehend aus Mitgliedern der Schweizer Spitäler mit einer Stroke Unit, hat die vorliegenden Empfehlungen erarbeitet. Für die Entscheidungsfindung hat sie publizierte Studien (RCTs, Metaanalysen, Fallserien) wie auch Empfehlungen aus anderen Ländern konsultiert. Eine spezifische klinische Testung wurde vor der definitiven Genehmigung nicht ausgeführt, die aktuellen Empfehlungen werden aber von den Schweizer Stroke Units in ähnlicher Form seit mehreren Jahren befolgt (Tab. 1 ↪).

## Therapieeffekt und Komplikationen

Durch die intravenöse Thrombolyse bleibt statistisch gesehen 15 von 100 behandelten Hirnschlagpatienten eine relevante Behinderung respektive eine Langzeitabhängigkeit erspart (number needed to treat [NNT] = 7 Patienten nach 3 Monaten) [9]. Dabei ist das Risiko einer symptomatischen Hirnblutung bereits eingerechnet. Das Risiko einer symptomatischen intrakraniellen Blutung liegt bei ungefähr 6% (ε1) [9, 10]. Die Schlaganfallmortalität wird durch die Thrombolyse nicht beeinflusst (ε1) [6]. Orolinguale Angioödeme sind mit einer Häufigkeit von 1–5% nach intravenöser Thrombolyse mit rt-PA beschrieben, können sofortige intensivmedizinische Massnahmen erfordern und scheinen bei vorbestehender ACE-Hemmer-Therapie häufiger vorzukommen [15].

## Allgemeine Empfehlungen

Wegen der geringen therapeutischen Breite der Thrombolyse und der damit verbundenen Komplikationsrisiken, die rascher Interventionsmög-

<sup>1</sup> Diese Empfehlungen wurden von der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft, der Schweizerischen Neuroradiologischen Gesellschaft, der Schweizerischen Gesellschaft für Neurochirurgie und den Chefärzten der Neurologischen Kliniken der Schweiz in der vorliegenden Form gutgeheissen.

**Tabelle 1. Evidenzgrade [14].**

Grad I (ε1): Die Evidenz ist aufgrund randomisierter kontrollierter Studien (oder Metaanalysen) von ausreichendem Umfang derart, dass die Gefahr, dass diese falsch-positive oder falsch-negative Resultate beinhalten könnten, gering ist.
Grad II (ε2): Die Evidenz basiert auf randomisierten kontrollierten Studien, deren Umfang jedoch zu gering ist, um ihnen Grad I zuzusprechen; sie können positive Trends, die allerdings statistisch nicht signifikant sind, oder gar keine Trends zeigen und sind mit einem hohen Risiko falsch-negativer Resultate verbunden.
Grad III (ε3): Die Evidenz basiert auf nichtrandomisierten Kontroll- oder Kohortenstudien, Fallserien, Fallkontrollstudien oder Querschnittstudien.
Grad IV (ε4): Die Evidenz basiert auf der Meinung angesehener Experten oder Expertengremien, wie sie in publizierten Konsensuskonferenzen oder in Guidelines angegeben werden.
Grad V (ε5): Die Evidenz basiert auf der Meinung derjenigen Personen, welche diese Guidelines verfasst oder aktualisiert haben, beruhend auf ihrer Erfahrung, ihrer Kenntnis der einschlägigen Literatur und der Diskussion mit ihren Fachkollegen.
Die Evidenzgrade der einzelnen Aussagen sind mit ε1, ε2, ε3, ε4 und ε5 gekennzeichnet. Bei fehlender Evidenz wurde ein Konsensus unter den Arbeitsgruppenmitgliedern gefunden, der dem Evidenzgrad V (ε5) entspricht. Dieser wurde nicht speziell vermerkt.

lichkeiten bedürfen, sollte die Thrombolyse in der Schweiz in Stroke Units erfolgen [16]. Ausserhalb einer Stroke Unit sollten Thrombolyse in enger Zusammenarbeit mit einer Stroke Unit, wenn möglich im Rahmen eines wissenschaftlichen Protokolls, durchgeführt werden. Standardisierte Behandlungs- und Zuweisungsprotokolle sind ein notwendiger Bestandteil einer potentiellen Thrombolysebehandlung. Die intravenöse Thrombolyse ist aufgrund randomisierter Studien innerhalb der ersten 3 Stunden nach dem Symptombeginn wirksam (ε1) [9, 10], wobei Post-hoc-Analysen auf eine Wirksamkeit bis zu 4,5 Stunden hindeuten (ε2) [17]. Die Wirksamkeit der Thrombolyse nimmt mit zunehmendem Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Therapie rasch ab (ε1) [17]. Aus diesem Grund ist auch innerhalb der ersten 3 Stunden höchste Eile geboten. Weitere prospektive Studien (ECASS-3, IST-3, DIAS-2) werden klären, ob eine intravenöse Thrombolyse in bestimmten Situationen auch nach Ablauf von 3 Stunden nach dem Symptombeginn nützlich sein kann. Eine selektive intraarterielle Thrombolyse ist bei Hauptstamm- und Hauptastverschlüssen der Arteria cerebri media bis zu 6 Stunden nach dem Auftreten eines Hirnschlags wirksam (ε2) [3], in Einzelfällen und bei Verschlüssen der Arteria basilaris auch länger (ε3) [18]. Die mögliche Wahl zwischen der intravenösen und der intraarteriel-

**Tabelle 2. Indikationskriterien für eine intravenöse oder eine intraarterielle Thrombolyse.**

Klinische Diagnose eines ischämischen Hirnschlags
Behinderndes Defizit zum Zeitpunkt der Untersuchung
Intervall zwischen Symptom- und Therapiebeginn von 0–3 Stunden für intravenöse und von 0–6 Stunden für intraarterielle Thrombolyse (bei Verschlüssen der Arteria basilaris auch länger)
Alter ≥18 Jahre (siehe Text)
Ausschluss einer akuten intrakraniellen Blutung mittels CT oder MRI

len Thrombolyse in den ersten 3 Stunden hängt vom klinischen Befund, der Art der verfügbaren Applikationsformen und der Art des Gefässverschlusses ab.

Der Stellenwert alternativer Formen der Thrombolyse sowie von Akuttherapien wie der Gabe neuer Thrombolytika (Desmoteplase, Tenecteplase), der ultraschallassistierten oder penumbra-basierenden Thrombolyse, der intravenösen Gabe eines Plättchenhemmers oder eines Neuroprotektivums und der Hypothermiebehandlung wird gegenwärtig untersucht.

**Spezifische Empfehlungen**

Indikationskriterien und Kontraindikationen sind in den Tabellen 2–4 aufgeführt. Bei relativen Kontraindikationen ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen.

Der «Symptombeginn» ist definiert als der Zeitpunkt, zu dem der Patient letztmalig keine Hirnschlagsymptome aufwies. Die Beurteilungsskala des National Institute of Health (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) ermöglicht eine Quantifizierung des klinisch-neurologischen Defizits nach einem Hirnschlag. Ihre Anwendung erfordert eine Instruktion, Übung und Erfahrung.

Bei den Indikationskriterien wird von einer NIHSS-Untergrenze abgesehen, da in Post-hoc-Analysen der randomisierten Studien gezeigt wurde, dass auch Patienten mit leichtgradigem Hirnschlag profitieren können (ε2) [9, 19]. Es wird einzig ein behinderndes Defizit zum Zeitpunkt der Untersuchung gefordert, da die Alltagsbeeinträchtigung durch isolierte nichtmotorische Ausfallsymptome wie zum Beispiel eine isolierte Aphasie oder isolierte Hemianopsie erheblich sein kann. Ausserdem ist das Blutungsrisiko bei kleineren Ischämievolumina geringer. Neu wird auch keine NIHSS-Obergrenze angegeben (ε2) [9, 19], da besonders bei der akuten Hirnstammischämie sehr hohe NIHSS-Werte vorliegen können, ohne dass hierbei grossvolumige und irreversible Ischämien vorliegen müssen.

Bei älteren Patienten über 80 Jahre besteht wenig Erfahrung aus randomisierten Thrombolysestudien. Die NINDS-Studie [19] und Fallserien – auch aus der Schweiz [20, 21] – zeigen zwar, dass die Mortalität für über 80jährige mit oder ohne Thrombolyse höher ist; deren Wirksamkeit und die Chance eines günstigen Verlaufs für die Überlebenden scheint jedoch nicht geringer zu sein als bei jüngeren Patienten. Deshalb sollte bei über 80jährigen Patienten die Indikation für eine intravenöse Thrombolyse aufgrund des prämorbidem Zustands gestellt werden. Dies gilt auch für die intraarterielle Thrombolyse bei Patienten über 75–80 Jahre, insbesondere da deren technische Durchführung mit zunehmendem Alter schwieriger wird.

Für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre existie-

**Tabelle 3. Kontraindikationen.**

<b>Kontraindikationen für eine intravenöse oder eine intraarterielle Thrombolyse</b>
Symptombeginn nicht eruiert
Rasche und spontane Regredienz der Symptome, so dass der Patient bei Behandlungsbeginn ohne Behinderung ist
Ischämischer Hirnschlag oder Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten
Frühere intrakranielle Blutung
Symptome oder Zeichen einer Subarachnoidalblutung
Schwere Komorbidität
Medikamentös nicht senk- und kontrollierbarer Blutdruck von >185/110 mm Hg bei Therapiebeginn
Blutzucker von <2,7 oder von >22,2 <sup>1</sup> mmol/L
Thrombozytopenie von <100 000/mm <sup>3</sup>
INR von >1,5 oder aPTT über dem Normalbereich
Infektiöse Endokarditis (in Einzelfällen kann eine intraarterielle Thrombolyse und eine mechanische Rekanalisation erwogen werden)
Epileptischer Anfall bei Symptombeginn <sup>1</sup>
Schwangerschaft <sup>1</sup>
Intrakranielle Tumoren <sup>1</sup>
CT oder MRI: Zeichen einer ausgedehnten irreversiblen Ischämie <sup>1</sup>
CT oder MRI: Hinweis auf eine intrakranielle arteriovenöse Malformation oder ein Aneurysma <sup>1</sup>
<b>Kontraindikationen nur für eine intravenöse Thrombolyse</b>
Dringender Verdacht auf Aortenaneurysma oder Perikarditis
Intestinalblutung oder Harnwegsblutung in den letzten 21 Tagen
Grössere Operationen in den letzten 14 Tagen
Lumbalpunktion in den letzten 7 Tagen
Traumatische oder länger als 10 min dauernde Reanimation in den letzten 21 Tagen <sup>1</sup>
Punktion einer nicht komprimierbaren Arterie in den letzten 7 Tagen (Cave: Gabe von Femostop <sup>®</sup> bei über dem systolischen Armdruck liegender Kompression) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Relative Kontraindikation

**Tabelle 4. Keine Kontraindikation für eine Thrombolyse.**

TIA in der Anamnese
Vertebrobasiläre Symptomatik
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin <sup>®</sup> und/oder Plavix <sup>®</sup> und/oder Asasantin <sup>®</sup> )
Orale Antikoagulation (Sintrom <sup>®</sup> , Marcoumar <sup>®</sup> ), sofern INR von ≤1,5

ren keine randomisierten kontrollierten Daten, weshalb individuell und in Zusammenarbeit mit Neuropädiatern, Hirnschlagspezialisten und den Eltern zu entscheiden ist. Die Schwangerschaft wird als relative Kontraindikation angesehen

**Die Autoren dieser Empfehlungen**

- Patrik Michel, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
- Marcel Arnold, Inselspital Bern
- Hans-Jörg Hungerbühler, Kantonsspital Aarau
- Stefan Engelter, Universitätsspital Basel
- Dimitrios Georgiadis, Universitätsspital Zürich
- Felix Müller, Kantonsspital Münsterlingen
- Lutz Bönig, Kantonsspital St. Gallen
- Claudio Städler, Ospedale Civico di Lugano
- Marc Reichhart, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

[22], das heisst, der mögliche Therapieeffekt bei der Mutter soll individuell gegen das Risiko der Schädigung des Fötus abgewogen werden.

Radiologische Marker der potentiell reversiblen oder irreversiblen Ischämie wurden bisher nicht eindeutig als Prädiktoren für oder gegen die Wirksamkeit der Thrombolyse identifiziert (ε3) [23, 24]. Diese Marker können aber für individuelle Therapieentscheide herangezogen werden. Da bei Anzeichen einer grossvolumigen irreversiblen Ischämie der Therapieeffekt wahrscheinlich kleiner ist [24, 25], wird letztere als relative Kontraindikation aufgeführt.

Die übrigen in den Tabellen 2–4 erwähnten Kriterien entsprechen weitgehend den bei den kontrollierten Studien angewandten Ein- und Ausschlusskriterien (ε1) [3, 9–11], der Erfahrung aus Fallserien (ε3) [5, 8, 26] und anderen publizierten Guidelines (ε4) [12, 13].

Vor einer Thrombolyse ist zwar kein schriftliches Einverständnis gefordert. Dennoch sind, wenn möglich und wenn dadurch kein bedeutender Zeitverlust entsteht, Betroffene und Angehörige in einem Gespräch über die Nutzen und potentiellen Risiken einer solchen Behandlung zu informieren. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn der Patient nicht in der Lage ist, die Konsequenzen der Thrombolyse abzuschätzen.

**Dissemination und Implementierung der Empfehlungen**

Diese Empfehlungen sollen, neben ihrer hier vorliegenden Publikation auch durch die ZAS und die mit ihr zusammenarbeitenden Organisationen verbreitet werden. Ferner sollen sie für Aus-, Weiter- und Fortbildungszwecke verwendet werden. Ein Dokument zur Patienteninformation über dieses Thema ist nicht vorgesehen. Diese Empfehlungen werden bei Bedarf durch die ZAS aktualisiert.

**Mögliche Interessenkonflikte**

Die meisten der Koautoren waren bzw. sind an den europäischen Thrombolysestudien (ECASS-1, ECASS-2, aktuell ECASS-3) beteiligt, die von der Firma Boehringer Ingelheim gesponsert worden sind.

- Ernst-Wilhelm Radü, Universitätsspital Basel
- Alain Barth, Inselspital Bern
- Ralf Baumgartner, Universitätsspital Zürich
- Philippe Lyrer, Universitätsspital Basel
- Heinrich P. Mattle, Inselspital Bern
- Roman Sztajzel, Hôpitaux Universitaires de Genève
- Barbara Tettenborn, Kantonsspital St. Gallen
- Julien Bogousslavsky, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

## Literatur

- 1 Bogousslavsky J, Buettner UW, Hess K, Le Floch-Rohr J, Lyrer P, Mattle H. Die Akutbehandlung des Schlaganfalls mittels intravenöser Thrombolyse mit rt-PA. *Schweiz Ärztezeitung* 1998;79:111–5.
- 2 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Basel: Documed AG, Basel; 2006.
- 3 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study. A randomised controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003–11.
- 4 Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice. A meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847–50.
- 5 Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K, et al. Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002;33:1828–33.
- 6 Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3.
- 7 Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432–8.
- 8 Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, et al. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke. Preliminary results. *Radiology* 2005;237:1029–37.
- 9 NINDS study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *NEJM* 1995;333:1581–7.
- 10 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245–51.
- 11 Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019–26.
- 12 Adams HP Jr, Adams R, DZG, Goldstein LB. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. 2005 Guidelines Update. *Stroke* 2005;36:916–23.
- 13 Toni D, Chamorro A, Kaste M, Lees K, Wahlgren NG, Hacke W. Acute treatment of ischaemic stroke. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis* 2004;17(Suppl 2):30–46.
- 14 Eicher E. Guideline für Guidelines der FMH. *Schweiz Ärztezeitung* 1999;80:831–3.
- 15 Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003;60:1525–7.
- 16 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768–74.
- 17 Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, et al. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2004;75:857–62.
- 18 NINDS study group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119–25.
- 19 Simon JE, Sandler DL, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? – The Calgary experience. *Age Ageing* 2004;33:143–9.
- 20 Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005;65:1795–8.
- 21 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.
- 22 Hjort N, Butcher K, Davis SM, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005;36:388–97.
- 23 Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110–5.
- 24 Hill MD, Rowley HA, Adler F, et al. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925–31.
- 25 Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, et al. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2004;75:857–62.

## Korrespondenz:

Dr. med. Patrik Michel  
 Service de Neurologie  
 Centre Hospitalier  
 Universitaire Vaudois  
 Rue du Bugnon 46  
 CH-1011 Lausanne  
[patrik.michel@chuv.ch](mailto:patrik.michel@chuv.ch)