

Thrombolyse beim akuten Schlaganfall - ist ein Konsensus möglich?

Nachdem 1996 von verschiedenen Fachgesellschaften Richtlinien zur i.v. Thrombolysetherapie beim akuten Schlaganfall publiziert wurden (1, 2), erschienen im August letzten Jahres im Lancet eine Metaanalyse (3) und im Oktober im New England Journal of Medicine eine klinische Debatte zu diesem Thema (4).

In der Metaanalyse betrachten J.M. Wardlaw et al. kritisch alle veröffentlichten, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten i.v. Thrombolyse-Studien (s. Tab. 1). Die zwölf Studien mit insgesamt 3435 Patienten wurden auf Tod, pflegebedürftige Behinderung, zerebrale Blutung, Zeitfenster zwischen Ereignis und Thrombolysebeginn, Typ und Dosierung der Thrombolytika, begleitende Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern und klinischen Ausgangsbefund hin untersucht. Durch die unterschiedlichen Thrombolytika, Dosierungen und Einschlusskriterien (u.a. Zeitfenster) ergibt sich eine starke Heterogenität der Studienentwürfe; so variierte z. B. die Letalität zwischen 2% und 38%. Die Autoren dieser Metaanalyse kamen durch die statistische Auswertung der zwölf Studien zu folgenden Ergebnissen:

Tod oder pflegebedürftige Behinderung am Ende der Beobachtungszeit: 61,5% der Patienten (798 von 1297) mit Thrombolysebehandlung und 68% in der Plazebo-Gruppe (864 von 1270) starben oder litten unter einer pflegebedürftigen Behinderung. Durch eine Thrombolysebehandlung von 1000 Schlaganfallpatienten werden 65 Todesfälle oder schwere Behinderungen verhindert; es kommt somit zu einer signifikanten absoluten Risikoreduktion von 6,5%.

Tod am Ende der Beobachtungszeit: Alle Studien hatten dies als einen Endpunkt; er konnte somit in die Berechnungen einbezogen werden. 22% (391 von 1777) der thrombolysierten und 18,3% (303 von 1658) der Patienten in der Kontroll-Gruppe starben bis zum Ende der Beobachtungszeit. Die Sterblichkeit ist in der

Thrombolytika-Gruppe signifikant höher mit rechnerisch zusätzlich 37 Toten, wenn 1000 Patienten behandelt werden.

Tod innerhalb von zwei Wochen: 20,9% (207 von 989) der thrombolysierten und 11,8% (113 von 961) der nicht thrombolysierten Patienten starben innerhalb von zwei Wochen nach Behandlungsbeginn. Es kommt somit zu einer (signifikanten) Verdopplung des Relativen Risikos durch die Thrombolysetherapie; d.h. es sterben in den ersten beiden Wochen pro 1000 thrombolysierte Patienten zusätzlich 91. Allerdings konnten fünf Studien, u.a. die NINDS-TPAST-Studie (14), nicht in diese Berechnungen einbezogen werden, da diesbezüglich keine Zahlen verfügbar waren.

Intrakranielle Blutungen: In der Verum-Gruppe traten bei 9,6% (171 von 1777) symptomatische sowie bei 6,2% (92 von 1484) tödliche intrakranielle Hämorrhagien auf; in der Plazebo-Gruppe waren es nur 2,6% (43 von 1658) bzw. 1,1% (15 von 1365). Durch die Thrombolysetherapie bei 1000 Patienten werden somit 70 zusätzliche Blutungen induziert, von denen etwa die Hälfte tödlich verlaufen.

Zeitfenster: Vergleicht man die Letalität der Patientenuntergruppe mit Thrombolysebeginn 3 Stunden nach Schlaganfall mit der Untergruppe mit Thrombolysebeginn innerhalb der ersten 3 Stunden, so ergibt sich rechnerisch ein signifikanter Vorteil für die frühe Thrombolyse. Wird die Thrombolyse innerhalb der ersten drei Stunden begonnen, dann besteht kein Unterschied mehr zwischen der Verum- und der Plazebo-Gruppe bezüglich des Endpunktes Letalität am Ende des Beobachtungszeitraums. Einen signifikanten Vorteil zeigt aber der gemeinsame Endpunkt Tod oder pflegebedürftige Behinderung für die frühe Thrombolyse gegenüber Plazebo.

Begleitende Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern: Die frühe Gabe von Azetylsalizylsäure erhöht signifikant die Letalität.

Klinischer Ausgangsbefund: Der Vorteil der Thrombolysetherapie ist bei schweren klinischen Schlaganfallsymptomen nicht so ausgeprägt wie bei mittleren oder leichten.

Typ und Dosierung der Thrombolytika: Die Autoren fanden keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den verschiedenen Thrombolytika und den verschiedenen Dosierungen. Es scheint jedoch einen Trend zum schlechteren Abschneiden von Streptokinase zu geben, der auf die ausgeprägtere Schlaganfallsymptomatik, die längere Behandlungsdauer mit hohen Dosierungen und die häufigere Begleitmedikation mit antithrombotischen Substanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern zurückgeführt wird.

In drei der größten bisher publizierten Studien, MAST-I (13), MAST-E (15) und ASK (16) wurde Streptokinase als Thrombolytikum eingesetzt. Diese Studien mußten alle wegen einer erhöhten Letalität in der Verum-Gruppe vorzeitig abgebrochen werden. In der ECASS-Studie (12) ergab sich durch Behandlung mit 1,1 mg/kg KG Alteplase (rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator = rt-PA) innerhalb von sechs Stunden nach Infarktbeginn kein Vorteil hinsichtlich der primären Endpunkte (Beurteilung der neurologischen Defizite mit Barthel-Index und modifizierter Rankin-Skala), jedoch traten vermehrt große intrakranielle parenchymale Blutungen bei gleicher Letalität auf. Nachträglich wurden die CCT-Bilder aller 620 randomisierten Patienten (Intention-to-treat-Gruppe) erneut beurteilt, und man stellte bei 109 Patienten Ausschlusskriterien für die Thrombolysebehandlung fest. Bei den übrigen 511 Patienten (Target-Gruppe) wurde ein besseres Ergebnis hinsichtlich der primären Endpunkte erzielt.

Den Durchbruch für den Einsatz von rt-PA als Thrombolytikum beim akuten Schlaganfall brachte die Studie des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS-TPAST; 14; s.a. AMB 1996, **30**, 12). Nach Randomisierung wurde stark selektionierten Patienten innerhalb von drei Stunden nach Infarktbeginn und nach computertomographischem Ausschluß einer intrazerebralen Blutung i.v. rt-PA verabreicht. Die Dosierung betrug 0,9 mg/kg KG, max. 90 mg. 10% dieser Dosis

wurden als Bolus und der Rest innerhalb einer Stunde infundiert. Im ersten Teil der Studie zeigte sich bei 291 Patienten nach 24 Stunden keine Besserung der klinischen Symptome. In Teil 2 wurden nach dem gleichen Protokoll weitere 333 Patienten randomisiert und drei Monate lang beobachtet. Zum Ende der Beobachtungszeit waren in der Behandlungs-Gruppe die neurologischen Symptome signifikant besser ($p = 0,008$). Zwar gab es mehr symptomatische intrazerebrale Blutungen ($p > 0,001$), jedoch war die Letalität nach Thrombolyse geringer (Verum-Gruppe: 17%, Plazebo-Gruppe 21 %; $p = 0,30$).

Zur Zeit laufen noch mindestens fünf große Untersuchungen (AUST, Genentech, PROACT EMS Bridging Trial, ECASS II), von denen einige noch in diesem Jahr abgeschlossen werden. Pikanterweise erwähnen J.M. Wardlaw et al. noch die Thrombolytic Therapy in Acute Thrombotic Thromboembolic Stroke-Studie (TTATTS), in der auch rt-PA als Thrombolytikum verwendet wurde und die bereits 1992 vorzeitig abgebrochen werden mußte; bis heute habe die Firma Genentech, die auch an der NINDS-TPAST-Studie maßgeblich beteiligt war; noch keine Daten veröffentlicht.

In den USA beruht die Zulassung von rt-PA für die i.v. Gabe bei akutem Schlaganfall allein auf der NINDS-Studie. Die von der American Heart Association (AHA) und der American Academy of Neurology empfohlenen Richtlinien orientieren sich strikt an diesem Studienprotokoll. Sämtliche Ausschlußkriterien dieser Studie werden als Kontraindikationen für die akute Thrombolyse angegeben. Auch die empfohlene und in der Studie erprobte Dosierung sind identisch.

Caplan, L.R., et al. kritisieren im N. Engl. J. Med., daß in den publizierten Richtlinien nur der Zeitfaktor, nicht aber die Spezifität der Diagnostik berücksichtigt wird (4). Bei 25% aller Patienten mit den Symptomen eines akuten Schlaganfalles läge nämlich ursächlich kein Verschuß der großen Arterien vor. Zu bedenken seien in diesem Zusammenhang wichtige Differentialdiagnosen, z. B. Migraine accompagnée oder unbeobachtete Krampfanfälle. Behandle man diese Patienten thrombolytisch, so setze man sie dem 5 bis 10%igen Risiko einer Hämorrhagie aus, ohne einen Nutzen

erwarten zu können. Deshalb empfehlen Caplan, L.R., et al. vor einer Thrombolysebehandlung die Identifizierung des verschlossenen Gefäßes mittels Dopplersonographie, CT-Angiographie mit nicht-ionischen Kontrastmitteln oder Magnetresonanzverfahren (z.B. Magnetresonanzangiographie oder T₂-gewichtete MRT).

J. Grotta, ein Mitglied des Exekutivkomitees der NINDS-Studie, stellt dagegen die gute Planung dieser Studie heraus (18). Dosisfindungsstudien hätten Berücksichtigung gefunden, das Zeitfenster sei in Tierversuchen validiert worden und Pilotstudien hätten zum Wirksamkeitsnachweis von rt-PA geführt. Daß nur 80% der Patienten mit den Symptomen eines ischämischen Schlaganfalls einen thromboembolischen Verschuß haben (17), räumt er ein. Unter Berücksichtigung der Daten der NINDS-Studie geht J. Grotta von ca. 3% transitorisch ischämischer Attacken aus. Wenn sich aber bei einem Patienten keine Besserung der neurologischen Ausfälle innerhalb von 90 bis 180 Minuten nach ihrem Beginn einstellt, schließt er auf einen Schlaganfall. Er hält Caplan et al. entgegen, daß bisher keine Studie publiziert sei, in der durch eine Gefäßdarstellung vor einer Thrombolysetherapie ein Vorteil beschrieben wurde. Abschließend ruft er alle Neurologen, Internisten und Intensivmediziner auf, Protokolle zu entwickeln und die neue Therapie in der Routine zu prüfen. An seiner Wirkungsstätte, einem Universitätskrankenhaus in Texas, habe man 6% bis 7% aller Patienten mit einem Schlaganfall nach den Richtlinien der AHA behandelt und sei dabei zu den gleichen Ergebnissen gekommen wie die NINDS-Studie.

In Deutschland sind bis jetzt noch keine klaren Richtlinien von einer großen Fachgesellschaft zur Thrombolysetherapie beim Schlaganfall publiziert worden. Einzig in der Zeitschrift Arzneimitteltherapie wurde eine unkritische Teilübersetzung der AHA-Richtlinien veröffentlicht. Die Argumente von Caplan et al. halten wir für stichhaltig; wir haben sie in einem Flußdiagramm (Tab. 2) in Anlehnung an die Richtlinien der AHA berücksichtigt. Dieses therapeutische Vorgehen beim ischämischen apoplektischen Insult scheint uns unter strenger Beachtung der Kontraindikationen, der Dosierung und der Vorsichtsmaßnahmen (Tab. 3, 4, 5) für

praktikabel, da die notwendigen diagnostischen Geräte zunehmend zur Verfügung stehen.

Literatur

1. Adams, H.P. Jr., et al.: Stroke 1996, **27**, 1711.
2. Practice advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke - summary statement: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1996, **47**, 835.
3. Wardlaw, J.M., et al.: Lancet 1997, **350**, 607.
4. Caplan, L.R., et al.: N. Engl. J. Med. 1997, **337**, 1309.
5. Abe, T., et al.: Blood-Vessel 1981, **12**, 321.
6. Atarashi, I., et al.: Clin. Eval. 1985, **13**, 659 (Abstract englisch, der übrige Text japanisch).
7. Ohtomo, E., et al.: Clin. Eval. 1985, **13**, 711.
8. Mori, E., et al.: Neurology 1982, **42**, 976.
9. Yamaguchi, T., für die **Japanese Thrombolysis Study Group (JTSG)**. In: G.J. Del Zoppo, E. Mori, und W. Hacke (Hrsg.): Thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke II. Springer Verlag, New York 1993, S. 59.
10. Haley, E.C., et al. for the tPA bridging study group: Stroke 1993, **24**, 1000.
11. Morris, A.D., et al.: Q. J. Med. 1995, **88**, 727.
12. The **European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)**: JAMA 1995, **274**, 1017 (s.a. AMB 1996, **30**, 12).
13. **Multicentre Acute Stroke Trial - Italy Group (MAST-I)**: Lancet 1995, **346**, 1509 (s.a. AMB 1996, **30**, 12).
14. The **National Institute of Neurological Disorders and Stroke RT-PA Stroke Study Group (NINDS-TPAST)**: N. Engl. J. Med. 1995, **333**, 1581 (s.a. AMB 1996, **30**, 2).
15. The **Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group (MAST-E)**: N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 145 (s.a. AMB 1996, **30**, 62).
16. Donnan, G.A., et al.: (**Australian Streptokinase trial investigators = ASK**): JAMA 1996, **276**, 961 (s.a. AMB 1996, **30**, 62).
17. Del Zoppo, G.J., et al.: Ann. Neurol. 1992, **32**, 78.
18. Grotta, J.: N. Eng. J. Med. 1997, **337**, 1310.

Tabelle 1
Studien zur Thrombolyse beim akuten Schlaganfall

Studie (Literatur) →	Abe (5)	Atarashi (6)	Ohtomo (7)	Mori (8)	JTSG (9)	Haley (10)
Jahr	1981	1985	1985	1992	1993	1993
Patienten	107	286	350	31	98	27
Substanz	Urokinase 60000 U/d 7 Tage lang	Urokinase 240000 U/d oder 6000 U/d 7 Tage lang	Urokinase 24000 U/d oder 6000 U/d 7 Tage lang	rt-PA 34 mg oder 54 mg in 1 h	rt-PA 34 mg in 1 h	rt-PA 0,85 mg/kg in 1 h
Zeitfenster	2 Wochen	< 5 Tage	< 5 Tage	< 6 Stunden	< 6 Stunden	< 3 Stunden
Antithrombotika/ASS	10 Tage lang keine	10 Tage lang keine	10 Tage lang keine	24 h lang keine	24 h lang keine	Kein Heparin einige h lang
Beobachtungszeitraum	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen	4 Wochen	3 Monate
Studie (Literatur) →	Morris (11)	ECASS (12)	MAST-I (13)	NINDS-TPAST (14)	MAST-E (15)	ASK (16)
Jahr	1995	1995	1995	1995	1996	1996
Patienten	20	620	622	624	310	340
Substanz	Streptokinase 1,5 Mio. U in 1 h	rt-PA 1,1 mg/kg; max. 100 mg in 1 h	Streptokinase 1,5 Mio. U in 1 h	rt-PA 0,9 mg/kg; max. 90 mg in 1 h	Streptokinase 1,5 Mio. U in 1 h	Streptokinase 1,5 Mio. U in 1 h
Zeitfenster	< 6 Stunden	< 6 Stunden	< 6 Stunden	< 3 Stunden	< 6 Stunden	< 4 Stunden
Antithrombotika/ASS	Keine	Kein i.v. Heparin o. ASS 24 h lang	Randomisierung mit/ohne ASS	Keine 24 h lang	Keine Vorgabe	300 mg ASS innerhalb von 4 h
Beobachtungszeitraum	3 Monate	3 Monate	6 Monate	3 Monate	6 Monate	3 Monate

Tabelle 2
Flußdiagramm zur Thrombolyseindikation beim akuten Schlaganfall

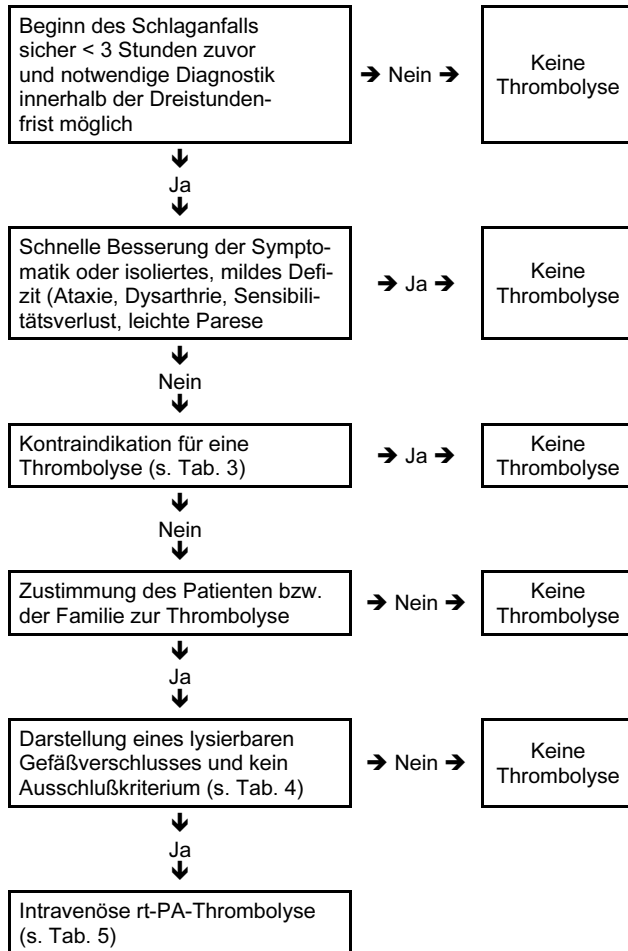


Tabelle 3

Kontraindikationen der Thrombolysebehandlung

- Orale Antikoagulation oder INR > 1,7 (Quick < 45%)
- Gabe von Heparin innerhalb der letzten 48 Stunden mit verlängerter PTT
- Thrombozyten < 100000/ μ l
- Blutdruck > 185/110 mmHg vor Therapiebeginn
- Blutzucker < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl
- Krampfanfall bei Beginn des Schlaganfalls
- Schlaganfall oder schwere Kopfverletzung in den letzten 3 Monaten
- Frühere intrakranielle Blutung
- Größere Operation in den letzten 2 Wochen
- Blutung im Bereich des Gastrointestinaltrakts oder der ableitenden Harnwege in den letzten 3 Wochen
- Myokardinfarkt in letzter Zeit

Tabelle 4

Kontraindikationen der Thrombolysebehandlung bei Befunden im kraniellen Computertomogramm

- Intrakranielle Blutung
- Hirnödem
- Masseneffekt
- Verstrichene Sulci

Tabelle 5

Durchführung der i.v. Thrombolysebehandlung mit rt-PA

- Verlegung des Patienten auf die Intensivstation
- Dosierung: 0,9 mg rt-PA/kg KG, maximal 90 mg rt-PA; 10% der Dosis als Bolus, die restlichen 90% über 60 Min.
- Häufige RR-Kontrollen in den ersten 24 Stunden; RR nicht über 180/105 mmHg
- Cave: Erfordernishochdruck bei frischem Apoplex
- Keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer in den ersten 24 Stunden. Eine Vormedikation mit ASS ist keine Kontraindikation der Thrombolyse.
- Möglichst Verzicht auf zentralvenöse Katheter und arterielle Punktionen
- Kein Blasen-Dauerkatheter in den ersten 90 Min. nach Thrombolysebeginn
- Keine Magensonde in den ersten 24 Stunden