

Metaanalyse von Studien zur Verlängerung des Thrombolyse-Zeitfensters

Welche Rolle spielen bildgebende Verfahren?

Fragestellung: Kann das Zeitfenster für die systemische Thrombolyse durch die Verwendung moderner bildgebender Verfahren bei Patienten mit akutem ischämischen Insult jenseits von 4,5 Stunden verlängert werden?

Hintergrund: Die systemische Thrombolyse mit rt-PA (Alteplase) wird derzeit in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Schlaganfallbeginn empfohlen. Eine Reihe randomisierter Studien untersuchte, ob durch eine Perfusionsbildgebung mit Computer-(CT) oder Kernspintomografie (MRT) Patienten mit rettbarer Hirngewebe jenseits des 4,5-Stunden-Fensters identifiziert werden können, und ob diese Patienten von einer systemischen Thrombolyse profitieren. Dies schließt auch Patienten ein, die den Schlaganfall im Schlaf erleiden (Wake-up-Stroke).

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine systematische Literaturübersicht und eine Metaanalyse individueller Patientendaten von drei großen klinischen, randomisierten Studien, die Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall untersuchten, die jenseits des 4,5-Stunden-Zeitfensters eingeschlossen wurden. Die Analyse umfasste auch Patienten mit einem Schlaganfall, der im Schlaf auftrat. Einschlusskriterium war eine zerebrale Bildgebung mit Perfusions- und Diffusions-MRT oder CT-Perfusion. Der primäre Endpunkt der Studie war ein funktioneller Outcome,

gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala und einem Wert von 0–1 nach drei Monaten, der für Alter und Schwere des Schlaganfalls adjustiert wurde. Sicherheitsendpunkte waren Tod und symptomatische intrazerebrale Blutungen.

Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019; 394: 139–147

Ergebnisse: Die Metaanalyse stützt sich auf drei Studien: EXTEND [1], ECASS-4-EXTEND [2, 3] und EPITHET [4]. In diese Studien wurden 414 Patienten eingeschlossen. Davon erhielten 213 (51 %) Alteplase und 201 (49 %) Placebo. Die Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt, 57 % waren Männer. Die mittlere Schwere des Schlaganfalls, gemessen mit der NIHSS-Skala, betrug 11. Im Zeitfenster zwischen 4,5 und 6 Stunden wurden 25 % der Patienten eingeschlossen, im Zeitfenster zwischen 6 und 9 Stunden 24 %. Schlaganfälle, die im Schlaf auftraten, erlitten 51 % der Patienten.

Im Mittel vergingen 415 Minuten zwischen Beginn des Schlaganfalls und Beginn der systemischen Thrombolyse. 61 % der Patienten hatten einen Verschluss einer großen hirnversorgenden Arterie. 76 von 211 Patienten (36 %) in der Alteplasegruppe und 58 von 199 Patienten (29 %) in der Placebogruppe hatten einen exzellenten funktionellen Outcome nach drei Monaten (adjustierte Odds Ratio [OR] 1,86, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,15–2,99, $p=0,011$). Symptomatische intrazerebrale Blutungen waren in der Alteplasegruppe häufiger als in der Placebogruppe. Dies betraf zehn von 213 Patienten (5 %) in der Alteplasegruppe und einen Patienten (0,5 %) in der Placebogruppe (OR: 9,7, 95 %-KI: 1,23–76,55, $p=0,031$). Es verstarben 29 von 213 Patienten (14 %) in der Alteplasegruppe und 18 von 221 Patienten (9 %) in der Placebogruppe (OR: 1,55, 95 %-KI: 0,81–2,96, $p=0,66$).

Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall ist in einem Zeitfenster zwischen 4,5 und 9 Stunden ab Beginn der klinischen Symptomatik und bei potenziell rettbarer Hirngewebe in der funktionellen Bildgebung eine systemische Thrombolyse mit Alteplase wirksamer als Placebo. Die Rate schwerwiegender intrazerebraler Blutungen ist unter Alteplase höher als unter Placebo. Insgesamt überwiegt aber der Nutzen das Risiko.

– Kommentar von Hans-Christoph Diener, Essen

Ergebnis der Bildgebung als neues Entscheidungskriterium

Die vorliegende Publikation einer Metaanalyse von drei randomisierten Studien zum Einsatz einer systemischen Thrombolyse bei Patienten mit ischämischen Insult in einem Zeitfenster zwischen 4,5 und 9 Stunden zeigt, dass bei einer entsprechenden Patientenauswahl mit Perfusions- und Diffusionskernspintomografie oder Perfusions-CT diejenigen identifiziert werden können, die von einer systemischen Thrombolyse profitieren. Die Thrombolyse führte zu einem erhöhten Risiko intrazerebraler Blutungen. Der therapeutische Nutzen war aber höher als das Risiko. Die Metaanalyse ergibt validere Daten als die Einzelstudien. Zwei der Studien (EXTEND und ECASS-4 EXTEND) waren vorzeitig abgebrochen worden. Die Zusammenfassung der drei randomisierten Studien wird das prinzipielle Vorgehen zu systemischen Thrombolyse in Zukunft verändern. Bisher galt ein Zeitfenster von 4,5 Stunden für die

systemische Thrombolyse. In Zukunft wird das Zeitfenster jenseits von 4,5 Stunden durch das Ergebnis der funktionellen Bildgebung abgelöst. Zeigt die funktionelle Bildgebung, dass noch potenziell rettbare Hirngewebe vorhanden ist, wird die systemische Thrombolyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie ändern aber nichts an der Tatsache, dass bei Patienten mit einem Verschluss der distalen Arteria carotis interna oder der proximalen Arteria cerebri media eine mechanische Thrombektomie angestrebt werden sollte.

Referenzen

1. Ma H et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–803
2. Ringleb P et al. *Int J Stroke* 2019; 1747493019840938
3. Amiri H et al. *Int J Stroke* 2016; 11: 260–7
4. Davis SM et al. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299–309