

Akuter ischämischer Insult

# Ist auch eine niedrigere Dosis von intravenöser rt-PA wirksam?

**Fragestellung:** Ist eine niedrigere Dosis von rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator) bei der Behandlung des akuten ischämischen Insults genauso wirksam wie die Standarddosis und führt sie zu weniger intrazerebralen Blutungskomplikationen?

**Hintergrund:** Die systemische Thrombolyse mit rt-PA in einer Dosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht (KG) ist die derzeit einzige wirksame und zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Insults. rt-PA wird zu 10 % als Bolus gegeben, gefolgt von einer einstündigen Infusion mit dem Rest der Dosis. Die systemische Thrombolyse führt zu einer signifikanten Verbesserung des funktionellen Outcomes und ist mit einer leichten Risikoerhöhung für intrazerebrale Blutungen assoziiert. In asiatischen Ländern wurde traditionell eine niedrigere Dosis von rt-PA verwendet, nämlich 0,6 mg/kg KG, was mit dem erhöhten Blutungsrisiko bei Asiaten begründet wurde. Die Zulassung der niedrigeren Dosis in den meisten asiatischen Ländern stützte sich allerdings nur auf eine kleine offene Sicherheitsstudie. Eine größere randomisierte Studie, die die beiden Dosierungen verglich, fehlte bisher. Die Arbeitsgruppe aus Australien hat daher eine größere randomisierte Studie durchgeführt, wobei zwei Drittel der Teilnehmer asiatischer Herkunft waren.

**Patienten und Methodik:** Es handelte sich um eine offene randomisierte Studie, in die 3.310 Patienten, davon 63 % asiatischer Herkunft, eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder 0,6 mg/kg KG Alteplase® (rt-PA) oder die Standarddosis von 0,9 mg/kg KG. Das Einschlussfenster lag bei 4,5 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik. Der primäre

Endpunkt war die Kombination aus Tod oder anhaltender Behinderung nach 90 Tagen, definiert als ein Wert zwischen 2 und 6 auf der modifizierten Rankin-Skala. Der sekundäre Endpunkt war die Häufigkeit adjudizierter symptomatischer intrazerebraler Blutungen. Außerdem wurde die Veränderung auf der modifizierten Rankin-Skala in einer ordinalen Analyse berechnet.

**Ergebnisse:** Die niedrige Dosis von rt-PA erhielten 1.654 Patienten und die hohe Dosis 1.643 Patienten. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre und 38 % der Patienten waren Frauen. 40 % der Patienten wurden in China rekrutiert. Der mittlere Wert auf der NIHSS-Skala betrug 8, das mediane Zeitintervall vom Beginn der Symptomatik bis zu Beginn der Lyse 170 Minuten und das mittlere Körpergewicht 70 kg.

Den primären Endpunkt aus Tod und Behinderung erreichten 855 von 1.607 Patienten in der Niedrigdosisgruppe (53,2%) und 817 von 1.599 Patienten in der Hochdosisgruppe (51,1%). Dies entsprach einer Odds Ratio von 1,09, wobei der p-Wert für Nichtunterlegenheit mit 0,51 knapp verpasst wurde. Wurde die modifizierte Rankin-Skala ordinal ausgewertet, ergab sich eine Odds Ratio von 1,00 mit einem signifikanten p-Wert für Nichtunterlegenheit. Symptomatische intrazerebrale Blutungen nach den SITS-MOST-Kriterien erlitten 17 Patienten in der Niedrigdosisgruppe, entsprechend 1 %, und 35 in der Standarddosisgruppe, entsprechend 2,1 %. Dieser Unterschied war bei einer Odds Ratio von 0,48 mit  $p = 0,01$  signifikant. Bezüglich der Sterblichkeit nach 90 Tagen ergab sich mit 8,5 % versus 10,3 % kein signifikanter Unterschied.

**Schlussfolgerungen:** In einer überwiegend asiatischen Population von Patienten mit akutem ischämischen Insult ist eine niedrige Dosis von rt-PA nur unwesentlich weniger wirksam als die Standarddosis, führt aber zu einer signifikanten Reduktion von schwerwiegenden intrazerebralen Blutungen.

Anderson CS, Robinson T, Lindley RI et al; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2378–88

erhielten entweder 0,6 mg/kg KG Alteplase® (rt-PA) oder die Standarddosis von 0,9 mg/kg KG. Das Einschlussfenster lag bei 4,5 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik. Der primäre

– **Kommentar** von Hans-Christoph Diener, Essen

## Für den Großteil der Patienten wird es bei der Standarddosis bleiben

Obwohl in dieser Studie nur ein Drittel der Patienten nicht asiatischen Ursprungs waren, hat sie wahrscheinlich doch Konsequenzen für die systemische Thrombolyse auf deutschen Stroke Units. In den Subgruppenanalysen ergab sich mit einer Ausnahme kein Unterschied zwischen der Wirksamkeit und dem Studienergebnis zwischen der niedrigen und der hohen Dosis rt-PA.

Patienten, die mit Thrombozytenaggregationshemmern vorbehandelt waren (etwa 58 %), hatten allerdings einen signifikanten Behandlungsvorteil von der niedrigen Dosis von

Alteplase, was möglicherweise auf eine verringerte Rate von intrazerebralen Blutungen zurückzuführen ist. Daher sollte erwogen werden, ob nicht zumindest diese Population mit der niedrigeren Dosis von rt-PA behandelt wird. Eine weitere mögliche Gruppe von Patienten, die hier nicht getrennt ausgewertet wurde, sind Patienten mit ausgeprägten Marklagerveränderungen oder multiplen Mikroblutungen in der zerebralen Bildgebung. Für den Großteil der Patienten mit akutem ischämischen Insult wird es in Deutschland allerdings bei der Standarddosis von rt-PA bleiben.