

## Schlaganfall – Lyse auch jenseits des Zeitfensters von 4,5 Stunden möglich

**Wenn ein Blutgerinnsel akut ein Hirngefäß verstopft, kommt es durch Mangeldurchblutung (Ischämie) des entsprechenden Gehirnareals zu einem ischämischen Schlaganfall. Damit es nicht zu bleibenden Schäden kommt, muss bisher innerhalb von maximal 4,5 Stunden die Blutversorgung wiederhergestellt werden, indem das Gerinnsel entfernt oder aufgelöst wird. Medikamentös erfolgt dies mit der intravenösen Lysetherapie.**

Leider erreichen viele Patienten aber nicht rechtzeitig genug eine Klinik mit Schlaganfallstation (Stroke Unit). Eine Studie [1] zeigt nun, dass mit spezieller Bildgebung Patienten identifiziert werden können, die auch noch nach diesem engen Zeitfenster von einer Lyse profitieren können.

[Pressemitteilung zum Download](#)

Ein „ischämischer“ Schlaganfall entsteht meistens durch den akuten Verschluss einer Gehirnarterie (Hirnfarkt) durch ein Blutgerinnsel (Thrombus); bei dem viel selteneren hämorrhagischen Schlaganfall ist eine Hirnblutung die Ursache. Wenn eine Hirnregion nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird, kommt es zur Schädigung von Gehirngewebe oder zum Absterben von Gehirnzellen. Die Therapie besteht darin, die Blutversorgung möglichst bald wiederherzustellen, um zumindest eine Zunahme des Infarktes zu verhindern. Mit einer sogenannten intravenösen Lysetherapie wird der Thrombus medikamentös aufgelöst (Rekanalisation). Bei Verschlüssen großer Hirnarterien, wo oft eine Lyse nicht ausreichend wirkt, kann in spezialisierten Kliniken mittels eines Gefäßkathetereingriffes eine Thrombusentfernung erfolgen (interventionelle Thrombektomie). „Entscheidend ist, dass man bisher nur ein Zeitfenster von ungefähr 4,5 Stunden für die intravenöse Lyse hatte“, erklärt Professor Dr. Götz Thomalla vom Universitätsklinikum Hamburg. „Für den Nutzen einer späteren Behandlung gab es bisher keinen Nachweis.“ Sehr viele Patienten können nicht lysiert werden, weil sie nicht schnell genug in einer entsprechend spezialisierten Klinik sind. „Zurzeit werden nur ca. 20% aller Schlaganfallpatienten in Deutschland leitlinienentsprechend innerhalb des Zeitfensters mit einer Lysetherapie behandelt“, so Prof. Thomalla, Leiter der WAKE-UP-Studie [1]. „Schwierig ist die Situation besonders bei Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Schlaganfalls nicht bekannt ist, weil er im Schlaf auftrat – sogenannte `wake-up strokes´. In der WAKE-UP-Studie konnten wir bereits zeigen, dass viele dieser Patienten deutlich von einer Lysetherapie profitieren können.“

Eine neue, kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift „The Lancet“ publizierte Studie [2] untersuchte, ob mit einer speziellen, die Durchblutung des Gehirns darstellenden Bildgebung diejenigen Patienten identifiziert werden können, die von einer Lysebehandlung profitieren, obwohl der Schlaganfall schon länger als 4,5 Stunden zurückliegt. Die Metaanalyse erfolgte anhand von Patienteneinzeldaten aus den drei Studien „EXTEND“ [3, 4], „ECASS4-EXTEND“ [5, 6] und „EPITHET“ [7]. Es handelt sich dabei um Studien mit Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit ischämischen Schlaganfall, die randomisiert mit dem Thrombolyse-Medikament Alteplase oder mit Placebo behandelt wurden, obwohl ihr Symptombeginn länger als 4,5 Stunden zurücklag. Alle hatten eine spezielle bildgebende Diagnostik mit einem sogenannten Schlaganfall-MRT (Perfusions-Diffusions-MRT) oder ein Perfusions-CT erhalten, um das Ausmaß des Infarkts sowie „Risikogewebe“ (d. h.

zusätzlich gefährdetes, minderdurchblutetes Hirngewebe) darzustellen. Primär erfasst wurde das funktionelle Ergebnis (Outcome) nach drei Monaten – bestmögliches Ergebnis war ein mRS-Score (“modified Rankin scale”) mit einem Wert von 0-1. Das entspricht einer vollständigen oder fast vollständigen Rückbildung der neurologischen Ausfälle. Die Patientengruppen waren hinsichtlich Alter und klinischem Schweregrad der Symptome adjustiert worden. Das Sicherheitsprofil umfasste als wichtigstes Outcome Todesfälle und Einblutungen in das Infarktareal, zu denen es im Rahmen der Lysetherapie durch die „Blutverdünnung“ kommen kann.

Von insgesamt 414 Patienten hatten 213 (51%) eine Lysetherapie erhalten und 201 (49%) Placebo. In der Lyse-Gruppe erreichten 36% der Patienten das primäre Outcome (mRS-Score 0-1), in der Placebogruppe dagegen nur 29%. Damit war die „Chance“ (odds ratio=OR), ein optimales funktionelles Ergebnis zu erreichen, in der Lysegruppe fast doppelt so hoch (OR 1,86,  $p=0,011$ ) wie in der Placebogruppe. Infarkteinblutungen waren unter einer Lyse signifikant häufiger als bei Placebobehandlung (5% versus weniger als 1%, OR 9,7). 18 von 201 (9%) der Patienten in der Placebogruppe verstarben, in der Lysegruppe 29 von 213 (14%). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,66$ ), so dass die Autoren der Arbeit schlussfolgern, dass der Gesamtnutzen das Risiko des beschriebenen Vorgehens überwiegt.

Zusammenfassend konnte die „Schlaganfall-Bildgebung“ mittels MRT oder CT Risikopatienten identifizieren, die bei einem ischämischen Schlaganfall auch nach über viereinhalb (bis maximal neun) Stunden bzw. bei unbekanntem Zeitfenster noch von einer Lysetherapie profitieren können. „Diese Untersuchungen zeigen, ob noch minderdurchblutete Gehirnareale vorhanden sind, die das Risiko der späten Lyse rechtfertigen“, so Professor Dr. Peter Berlit, Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).

Natürlich muss das Blutungsrisiko immer gut gegen den möglichen Nutzen der Lysetherapie abgewogen werden. „Ein erhöhtes Risiko kann bestehen, wenn der Patient sehr alt ist, früher bereits einen Schlaganfall oder eine Hirnblutung hatte, aber auch bei nicht ausreichend eingestelltem Bluthochdruck oder einer Blutungsneigung bzw. Gerinnungsstörung – beispielsweise, wenn bereits sogenannte blutverdünnende Medikamente eingenommen werden.“

„Es bleibt aber in jedem Fall dabei, dass Patienten mit Schlaganfall so schnell wie irgend möglich in eine geeignete Klinik eingeliefert werden müssen, denn ‘time is brain’. Das Zeitfenster von 4,5 Stunden signalisiert nach wie vor die Dringlichkeit – und auch bei Schlaganfällen, die unbemerkt über Nacht aufgetreten sind, sollte umgehend der Rettungsdienst gerufen werden“, betont Professor Dr. Hans-Christoph Diener, Pressesprecher der DGN, abschließend.

## Literatur

[1] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F et al.; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379 (7): 611-22

[2] Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA et al.; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. 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 May 21. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0. [Epub ahead of print]

[3] Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al. A multicentre, randomized, double blinded, placebo controlled phase 3 study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012; 7: 74-80

[4] Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9

hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–803

[5] Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: EXTEND. *Int J Stroke* 2016; 11: 260–67

[6] Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019; published online April 4. DOI:10.1177/1747493019840938.

[7] Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299–309