

## Thrombolyse bei Schlaganfall auch bei zerebralen Mikroblutungen effektiv

**Die frühzeitige und richtige Behandlung kann nach einem Schlaganfall Leben retten und bleibende Schäden minimieren. Wenn ein gefäßverstopfendes Blutgerinnsel die Ursache ist (ischämischer Schlaganfall), ist es entscheidend, dass die Durchblutung der betroffenen Hirnregion so schnell wie möglich wieder hergestellt wird. Dies erfolgt meist durch eine intravenöse medikamentöse Thrombusauflösung (Thrombolyse). Eine aktuelle Studie [1] zeigte nun, dass der Nutzen einer Lysetherapie auch bei ischämischen Schlaganfällen mit nachweisbaren zerebralen Mikroblutungen in der MRT und unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns gegeben ist.**

Schlaganfälle können verschiedene Ursachen haben, meistens handelt es sich um eine Unterbrechung der Durchblutung (Ischämie) eines Gehirnareals (ischämischer Schlaganfall oder Hirninfarkt). Ursächlich sind vor allem Verschlüsse von Hirnarterien durch Blutgerinnsel (Thromben). Daneben gibt es die viel selteneren Hirnblutungen, sogenannte hämorrhagische Schlaganfälle, die durch eine Gefäßruptur verursacht werden. Bei einem ischämischen Schlaganfall muss die Blutversorgung des betroffenen Hirnareals möglichst schnell wiederhergestellt werden, damit es nicht zu bleibenden Schäden kommt („time is brain“). Die Behandlung bei einem ischämischen Schlaganfall besteht, wenn nichts dagegen spricht, in der medikamentösen Auflösung des Gerinnsels (intravenöse Thrombolyse, kurz Lyse). Diese sollte in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden erfolgen, um Einblutungen durch die intravenöse Lysetherapie zu vermeiden. Es gibt Hinweise darauf, dass vorbestehende zerebrale Mikroblutungen (CMB) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer größeren intrazerebralen Blutung (ICB) bei der Lysetherapie assoziiert sind.

Nun wurde eine deutsche Studie publiziert, die untersuchte, ob diese Mikroblutungen das Behandlungsergebnis der Thrombolyse beeinflussen [1]. Es handelt sich um eine präspezifizierte Subanalyse der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen WAKE-UP-Studie [2]. Die WAKE-UP-Studie hatte (2012-2017) Nutzen und Sicherheit der Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster bzw. bei unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns (z. B. im Schlaf) bei MRT-basiert selektierten Patienten untersucht. Die Teilnehmenden wurden randomisiert und erhielten entweder eine i. v. Thrombolyse (mit Alteplase) oder Placebo. Der CMB-Status (Vorhandensein, Anzahl und Verteilung von CMBs) wurde erst nach Komplettierung der Studie analysiert, verblindet hinsichtlich klinischer Informationen. Endpunkte waren ein gutes funktionelles Outcome nach 90 Tagen – definiert durch einen mRS-Score  $\leq 1$  („modifizierte Rankin-Skala“) sowie symptomatische ICBs 22 bis 36 Stunden nach der Lysetherapie gemäß den NINDS-Kriterien („National Institute of Neurological Disorders and Stroke“).

In der Subanalyse konnten 459/503 (91,3%) der Teilnehmenden der WAKE-UP-Studie ausgewertet werden (63% Männer). 98/459 (21,4%) hatten mindestens eine Mikroblutung in der initialen Bildgebung, 45 (9,8%) hatten eine, 37 (8,1%) hatten zwei bis vier und 16 (3,5%) hatten fünf oder mehr CMBs. Der Nachweis von Mikroblutungen ging mit einem nicht-signifikanten Anstieg des ICB-Risikos einher (11,2 % versus 4,2%, adjustierte OR 2,32;  $p=0,052$ ), jedoch gab es keinen Effekt auf das funktionelle 90-Tages-Outcome (einen mRS-Score  $\leq 1$  hatten 45,8 % versus 50,7%;  $p=0,955$ ) und keine Interaktion des Nachweises von CMBs mit dem Therapieeffekt der Thrombolyse. Insgesamt

hatte die Lyse-Gruppe ein signifikant besseres funktionelles Outcome: einen mRS-Score  $\leq 1$  hatten 54,6 % der lysierten Patientinnen und Patienten versus 44,6 % der Placebogruppe (adj. OR 1,61;  $p=0,022$ ).

„In dieser Subgruppenanalyse konnten wir bei ischämischen Schlaganfällen mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns und begleitenden zerebralen Mikroblutungen keinen Hinweis auf einen verminderten Behandlungseffekt der intravenösen Thrombolyse finden, auch wenn das Blutungsrisiko beim Vorliegen von Mikroblutungen etwas höher war“, fasst Prof. Dr. med. Christian Gerloff, Präsident der DGN und Letztautor der WAKE-UP-Studie, zusammen. „Initial vorhandene Mikroblutungen stellen also bei dieser Konstellation keine Kontraindikation für eine Lyse dar – bei der Aufklärung der Betroffenen sollte die Situation jedoch besprochen werden.“

„Der möglichst frühzeitige Beginn einer Thrombolysetherapie bleibt für den Therapieerfolg essenziell. Es ist wichtig zu wissen, dass zerebrale Mikroblutungen nicht grundsätzlich eine Kontraindikation der Lyse darstellen“, betont auch Prof. Dr. med. Peter Berlit, Generalsekretär der DGN.

## **Literatur**

- [1] Schlemm L, Braemswig TB, Boutitie F et al. WAKE-UP Investigators. Cerebral Microbleeds and Treatment Effect of Intravenous Thrombolysis in Acute Stroke: An Analysis of the WAKE-UP Randomized Clinical Trial. *Neurology* 2021 Nov 15;10.1212/WNL.0000000000013055. doi: 10.1212/WNL.0000000000013055. Online ahead of print.  
<https://n.neurology.org/content/early/2021/11/15/WNL.0000000000013055>
- [2] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379 (7): 611-622