

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015

Rekanalisierende Therapie



Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. Peter A. Ringleb, Heidelberg
Prof. Dr. Roland Veltkamp, London

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Stand: 6. Oktober 2015

Online auf www.dgn.org seit: 4. Dezember 2015

Gültig bis: 5. Oktober 2020

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

Korrespondenz

neurologie@med.uni-heidelberg.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Inhalt

Autoren	3
Vorwort	4
Rekanalisierende Therapie.....	4
Medikamentöse Thrombolyse	4
Mechanische Rekanalisation.....	8
Literatur.....	19
Anhang	25

Autoren

Peter A. Ringleb^{1A}, Gerhard F. Hamann^{2B}, Joachim Röther^{3B}, Olav Jansen^{4C}, Christoph Groden^{5C}, Roland Veltkamp^{6A}

1: Neurologische Universitätsklinik Heidelberg

2: Klinik für Neurologie und Neurologische Rehabilitation, Bezirkskrankenhaus Günzburg

3: Neurologische Abteilung, Asklepios Klinik Hamburg Altona

4: Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Kiel

5: Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Mannheim

6: Department of Stroke Medicine, Imperial College London

A: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

B: Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft

C: Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie

Vorwort

- [In den letzten Monaten sind richtungsweisende Studien zur interventionellen Rekanalisationstherapie bei Patienten mit akutem Hirninfarkt publiziert worden. Wegen der weitreichenden Auswirkungen dieser Studienergebnisse auf die Versorgungspraxis hat sich die Leitlinienkommission der DGN als erster Schritt der Aktualisierung der Gesamtleitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ (AWMF-Register Nr. 030-046) entschieden, Empfehlungen zu den Rekanalisationsverfahren zu aktualisieren und diese getrennt von der Gesamtleitlinie zu veröffentlichen.
- [Das Verfahren zur Entstehung dieser Leitlinie (AWMF-Register Nr. 030-140) ist in einem getrennten Methodenreport dargelegt. Da es sich um eine Leitlinie auf S2k-Niveau handelt, darf diese nach den aktuell gültigen Vorgaben der AWMF keine Angaben mehr zu Evidenz- und Empfehlungsgraden haben. Der Text der Leitlinie wurde zwischen den drei Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Schlaganfallgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie) im Rahmen eines nicht-anonymisierten DELPHI-Verfahrens konsentiert.

Rekanalisierende Therapie

Medikamentöse Thrombolyse

Empfehlungen

- [Die intravenöse Behandlung mit rtPA (0,9 mg/kg Körpergewicht, maximal 90 mg, 10% der Gesamtdosis als Bolus, den Rest anschließend als 60-minütige Infusion) wird innerhalb eines 4,5-Stunden-Fensters ohne obere Altersgrenze zur Behandlung ischämischer Hirninfarkte empfohlen (**veränderte Empfehlung**).
- [Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Thrombolyse weniger als 185/110 mmHg betragen (**unveränderte Empfehlung**).
- [Der Vorteil der rtPA-Therapie ist zeitabhängig, die Behandlung soll daher so schnell wie möglich begonnen werden (**veränderte Formulierung**).
- [Die Behandlung mit rtPA kann bei Patienten mit geringem Schlaganfallschweregrad, rückläufigen Symptomen, Diabetes mit Schlaganfall in der Anamnese, Schlaganfall oder größerer Operation in den letzten 3 Monaten oder mit einem epileptischen Anfall erwogen werden. Ein mögliches Risiko sollte gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden (**neue Empfehlung**).
- [Behandelnde Ärzte sollten mit der Behandlung möglicher Komplikationen von rtPA (z.B. Blutungen, angioneurotisches Ödem) vertraut sein (**neue Empfehlung**).
- [Die Gabe von rtPA kann für Patienten, die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls mit Antikoagulanzen behandelt werden, außerhalb der Zulassungskriterien erwogen werden

(„off label“). Bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten und einem INR-Wert bis 1,7 ist das Blutungsrisiko vertretbar. Bei Patienten, die mit einem direkten Thrombininhibitor (z.B. Dabigatran) oder einem direktem Faktor-Xa-Inhibitor (z.B. Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) behandelt werden, kann eine intravenöse Thrombolyse in Erwägung gezogen werden, wenn sensitive Gerinnungstests (dilutierte Thrombinzeit, Faktor-Xa-Bestimmung) normal sind, oder der Patient bei normaler Nierenfunktion in den letzten 48 Stunden keines dieser Medikamente eingenommen hat (**neue Empfehlung**).

- [Andere Thrombolytika außer rtPA sollten nur im Rahmen klinischer Studien angewendet werden (**neue Empfehlung**).
- [Die intravenöse Thrombolyse mit rtPA kann bei selektierten Patienten auch zwischen 4,5 und 6 Stunden nach Symptombeginn als individueller Heilversuch zur Anwendung kommen. Erweiterte Bildgebungsparameter (z.B. Mismatch-Bildgebung, Kollateralardarstellung) sollten herangezogen werden, um Patienten mit Risikogewebe zu identifizieren (**neue Empfehlung**). Alternativ ist der Einschluss in randomisierte Studien zu empfehlen.
- [Die intravenöse Thrombolyse mit rtPA kann unabhängig von dem Vorliegen sog. „früher Ischämiezeichen“ erfolgen. Das Vorliegen von Gewebshypodensitäten, hyperdensen Arterienzeichen und Schwellungen zeigt eine schlechtere Prognose an, die Vorteile der Thrombolyse bleiben im 6-Stunden-Zeitfenster bei diesen Patienten aber erhalten (**neue Empfehlung**).

Hintergrundinformationen

Die intravenöse thrombolytische Therapie mit rtPA („recombinant tissue plasminogen activator“; 0,9 mg/kg KG innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters) führte in mehreren randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien zu einem signifikant verbesserten klinischen Ergebnis nach einem ischämischen Schlaganfall (NINDS 1995, Hacke 2004, Hacke 2008, Lees 2010, Emberson 2014). Die Daten der großen randomisierten klinischen Studien wurden durch die Daten des SITS-Registers nachdrücklich bestätigt (Wahlgren 2007, Wahlgren 2008). Zunächst war die Zulassung mit rtPA für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalles auf ein 3-Stunden-Zeitfenster beschränkt. Nach den Ergebnissen der ECASS-III Studie (Hacke 2008) wurde die Zulassung in Europa einschließlich Deutschland im November 2010 auf ein 4,5-Stunden-Fenster erweitert. In einem noch späteren Zeitfenster kann sie nur als individueller Heilversuch durchgeführt werden.

Nach den deutschen Zulassungskriterien darf die Behandlung nur von einem in der neurologischen Intensivmedizin ausgebildeten und erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Weitere Zulassungsbeschränkungen in Europa betreffen Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese und begleitendem Diabetes sowie bei Blutglukosespiegel unter 50 mg/dl und über 400 mg/dl. Bei Patienten mit sehr schweren Infarkten (NIH Stroke Scale Score > 25) und mit ausgedehnten Infarktfrühzeichen ist die Lysebehandlung wegen des Risikos von Sekundärblutungen in der Regel kontraindiziert. Bei Patienten mit nicht kontrollierbarer Hypertonie (RR >185/110 mmHg trotz mehrfacher Therapieversuche) sollte von der

Lysetherapie Abstand genommen werden. In der Gebrauchsinformation ist als zusätzlicher Warnhinweis formuliert, dass Patienten über 80 Jahre nicht mit intravenösem rtPA behandelt werden sollten. Die multizentrische, randomisierte IST-3-Studie wurde insbesondere durchgeführt, um zu evaluieren, ob auch ein nicht streng anhand der Zulassungskriterien selektiertes Patientenkollektiv von der systemischen rtPA-Behandlung profitiert (IST3-group 2012). So waren z.B. von den 3.035 Patienten 53% älter als 80 Jahre. Zwar wurde der primäre Endpunkt Oxford handicap scale (OHS) 0–2 vs. 3–6 verpasst (OR 1,13; 95%CI 0,95–1,35; $p=0,181$), aber die prädefinierte ordinale Analyse ergab eine signifikante Verschiebung der OHS zugunsten der rtPA-Therapie (OR 1,27; 95%CI 1,10–1,47, $p=0,001$). Der positive Effekt war vor allem bei den älteren Patienten über 80 Jahre ausgeprägt (OR 1,35; 95%CI 0,97–1,88; p -Wert des Interaktionstests 0,029). Es konnte keine Subgruppe identifiziert werden, in der die rtPA-Therapie einen nachteiligen Effekt hatte. Wie in IST-3 war auch in mehreren Beobachtungsstudien und in einer umfangreichen Analyse der VISTA- und SITS-Datenbanken die i.v. Thrombolyse auch bei älteren Patienten sicher und effektiv (Mishra 2010a, Toni 2008).

Die aktualisierte kombinierte Analyse der neun rtPA-Studien mit 6.756 Patienten (Emberson 2014) zeigte, dass die rtPA-Therapie die Chance auf ein gutes klinisches Outcome (mRS 0–1 nach 3 Monaten) für Patienten innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters signifikant verbessert (Symptombdauer bis 3 Stunden: OR 1,75 (95%CI 1,35–2,27), Symptombdauer 3–4,5 Stunden: OR 1,26 (95%CI 1,05–1,51); Symptombdauer über 4,5 Stunden: OR 1,15 (95%CI 0,95–1,40)). Höheres Patientenalter (über 80 Jahre) verkürzte nicht das Zeitfenster, in dem die systemische Lysetherapie sicher und effektiv war. Es fanden sich keine Hinweise, dass der relative Nutzen dieser Therapie bei Patienten mit geringer (NIHSS 0–4) bzw. großer (NIHSS ≥ 22) Schlaganfallschwere niedriger war. RtPA erhöhte das Risiko schwerwiegender intrakranieller Blutungen (PH2) deutlich (6,8% vs. 1,3%; OR 5,55; 95%CI 4,01–7,70, $p<0,0001$).

All diese Studien selektierten Patienten mittels eines Nativ-CCT. Für eine Untergruppe von Schlaganfallpatienten könnte bei geeigneter Patientenauswahl mittels MRT-basierter Selektionskriterien oder multimodalem CCT ein individuell längeres Zeitfenster bestehen (Röther 2002 Stroke; Schellinger 2007, Mishra 2010b). In der IST-3-Studie fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Risiko und Effektivität zwischen dem 0–3-, 3–4,5- und >4,5–6-Stunden-Zeitfenster (IST-3 group 2012). In dieser Studie konnte aber bereits eine Patientenselektion mittels multimodaler Bildgebung erfolgen, was einen Selektionsbias bedeuten könnte. Eine rezente Nachanalyse der Daten des IST-3-Lysetrials schloss 3.017 Patienten ein. Hiervon erhielten 1.507 rtPA und 1.510 Placebo innerhalb von 6h nach Symptombeginn. Die CCTs dieser Patienten wurden durch verblindete Experten in Bezug auf sog. „frühe Ischämiezeichen“, vorbestehende Infarkte, Leukoaraiose und Atrophie bewertet. Patienten mit Gewebshypodensitäten, großen Läsionen, Schwellung, hyperdensen Arterien und Leukoaraiose hatten eine deutlich schlechtere Langzeitprognose. Symptomatische intrakranielle Blutungen als Komplikation der Thrombolyse fanden sich vermehrt bei Patienten mit alten, vorbestehenden Infarkten, Gewebshypodensitäten und hyperdensen Arterienzeichen. Allerdings blieb der Effekt der systemischen Thrombolyse auf die Prognose in allen Subgruppen mit den unterschiedlichen bildgebenden Veränderungen gleich. Solche

Zeichen sind somit nicht für die Patientenselektion zur systemischen Thrombolyse geeignet, sondern dienen nur der Erfassung von Patienten mit ungünstiger Prognose (IST-3 group, 2015).

Einige der Ausschlusskriterien für die Anwendung von rtPA sind nicht evidenzbasiert, sondern basieren auf den – aus Sicherheitsgründen eingeführten – Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie. Die zunehmende Erfahrung mit dieser Therapie und zahlreiche Berichte aus großen Registern legen nahe, dass die systemische Thrombolyse mit rtPA auch bei Patienten mit einer „relativen Kontraindikation“ wirksam sein kann.

Bis zu 25% der wegen milder oder rückläufiger Symptome von der systemischen Thrombolyse ausgeschlossenen Patienten weisen ein ungünstiges klinisches Outcome mit Pflegebedürftigkeit oder Tod auf (Smith 2005, Nedeltchev 2007). Die gemeinsame Auswertung der randomisierten Studien ergab einen Therapievorteil auch für gering betroffene Patienten (Emberson 2014). Von Bedeutung dabei ist, dass die systemische Lysetherapie von wenig betroffenen Schlaganfallpatienten sicher ist (Steffenhagen 2009, Shi 2014). Aus diesen Gründen sollte auch eine rasche Symptombesserung nicht als Ausschlusskriterium akzeptiert werden, sofern noch ein messbares, behinderndes Defizit besteht.

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 1136 Patienten aus dem SITS(Safe Implementation in Stroke)-Register und Patienten aus dem VISTA(Virtual International Stroke Trials Archive)-Register erbrachte, dass Patienten mit Diabetes und stattgehabtem Schlaganfall nach einer systemischen Thrombolysetherapie ein besseres Outcome hatten, auch wenn die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde (aOR 1,23; 95%CI 0,996–1,52; p=0,05). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die Patienten jünger oder älter als 80 Jahre waren (Mishra 2011).

Die wenigen existierenden Daten zu Thrombolysepatienten mit einem ischämischen Schlaganfall in den vergangenen drei Monaten ergeben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Behandlungsrisiko oder ein größeres Risiko auf ein schlechtes Outcome (Alhazzaa 2013, Karlinski 2012). Die Behandlungsindikation sollte im Einzelfall unter Berücksichtigung von Schlaganfallätiologie, Größe, Latenz und Auswirkung gestellt werden.

Die wenigen existierenden Fallberichte zu Schlaganfallpatienten mit kürzlicher Operation (z.B. Leistenhernien, Resektion eines Ovarialkarzinoms, Koronarbypass, Femoralarterienbypass, Blasenresektion, Splenektomie) oder extrakraniell Trauma (z.B. Femurfraktur, Oberarmfraktur, Knie Trauma) legen die Möglichkeit einer systemischen Thrombolysetherapie nahe (Breuer 2011, Guillan 2012, Meretoja 2010).

Wenn die klinische Situation nahelegt, dass ein persistierendes neurologisches Defizit nach einem epileptischen Anfall kein iktales Phänomen darstellt, sondern auf einer cerebralen Ischämie beruht, kann rtPA systemisch appliziert werden. Falls notwendig, kann der klinische Verdacht durch eine erweiterte Bildgebung (MRT oder Perfusions-CT) untermauert werden (De Reuck 2007, Sylaja 2006).

Die intravenöse Thrombolyse mit rtPA kann für ausgewählte Patienten, die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls mit Antikoagulanzen behandelt werden, außerhalb der Zulassungskriterien erwogen werden („off label“). Bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten und einem INR-Wert

bis 1,7 war das Blutungsrisiko gegenüber nicht antikoagulierten Patienten in zwei großen Registerstudien nicht erhöht (Xian 2012, Mazya 2013). Die bettseitige Bestimmung des INR-Wertes mit einem Point-of-Care-Koagulometer kann den Beginn der Thrombolyse beschleunigen (Rizos 2009). Bei Patienten, die mit einem nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralem Antikoagulans (NOAK) wie dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran oder einem direktem Faktor-Xa-Inhibitor (z.B. Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) behandelt werden, kann eine intravenöse Thrombolyse derzeit in Erwägung gezogen werden, wenn sensitive Gerinnungstests (Dabigatran: dilutierte Thrombinzeit, Ecarin-clotting-Zeit; FXa-Inhibitoren: substanzspezifisch kalibrierte Faktor-Xa-Aktivität) eine wesentliche Gerinnungshemmung durch das jeweilige NOAK ausschließen oder der Patient bei normaler Nierenfunktion in den letzten beiden Tagen keines dieser Medikamente eingenommen hat. Bisher sind allerdings nur 27 Fallberichte zur systemischen Thrombolyse unter der Einnahme eines NOAC publiziert worden: 17 unter Dabigatran, 9 unter Rivaroxaban und einer unter Apixaban. Eine symptomatische intrakranielle Blutung wurde bei zwei Dabigatran-Patienten berichtet, einer davon wurde bei einem ausgedehnten Mediaterritorialinfarkt 6 Stunden nach der letzten Dabigatrandosis behandelt und hatte wegen eines Diabetes mit erhöhten Blutzuckerwerten zum Behandlungszeitpunkt ein ohnehin erhöhtes Blutungsrisiko. Spezifische Labortests wurden bei vier Dabigatran- und vier Rivaroxabanpatienten bestimmt, die aPTT oder PT wurde bei der Mehrzahl der Patienten bestimmt und war bei 40–60% normal (Cappellari 2015). Derzeitig ungeklärt ist, ob eine intravenöse Thrombolyse auch bei einer Einnahme eines direkten Thrombin- oder Faktor-Xa-Inhibitors 24–48 Stunden nach der letzten Einnahme bei normaler Nierenfunktion und normalen Standardgerinnungswerten sicher möglich ist. Die Möglichkeit einer mechanischen Thrombektomie sollte insbesondere auch bei Patienten erwogen werden, die aufgrund einer Antikoagulation nicht mit rtPA behandelt werden können (Hankey 2014, Steiner 2013).

Die Programme zur Evaluation anderer Thrombolytika wurden eingestellt (Desmoteplase nach den negativen Ergebnissen der DIAS-3 Studie (Albers 2015)) oder sind noch nicht abgeschlossen (Tenecteplase (Parsons 2012)). Daher sollten derzeit keine anderen Thrombolytika als rtPA zum Einsatz kommen.

Mechanische Rekanalisation

Empfehlungen

- [Eine mechanische Thrombektomie ist zur Behandlung von akuten Schlaganfallpatienten mit klinisch relevantem neurologischen Defizit und großem arteriellem Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf bis zu 6 Stunden (Zeitpunkt der Leistenpunktion) nach Auftreten der Symptome empfohlen. Bei fehlenden Kontraindikationen sollen die Patienten im 4,5-Stunden-Zeitfenster auch systemisch mit rtPA behandelt werden (**neue Empfehlung**).
- [Die mechanische Thrombektomie kann bei selektierten Patienten auch später als 6 Stunden nach Symptombeginn noch wirksam sein. Erweiterte Bildgebungsparameter (z.B.

- Mismatch Bildgebung, Kollateraldarstellung) sollten herangezogen werden, um Patienten mit Risikogewebe zu identifizieren (**neue Empfehlung**).
- [Die mechanische Thrombektomie sollte nicht die Einleitung der intravenösen Thrombolyse verzögern und die intravenöse Thrombolyse darf die mechanische Thrombektomie nicht verzögern, insbesondere wird nicht empfohlen, einen möglichen rtPA-Effekt vor der Thrombektomie abzuwarten (**neue Empfehlung**).
 - [Potenzielle Thrombektomie-Kandidaten sollten unverzüglich eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik (CTA, MRA) erhalten, um die Indikation rasch stellen zu können (**neue Empfehlung**).
 - [Die mechanische Thrombektomie sollte möglichst rasch nach der Indikationsstellung erfolgen, die Zeit zwischen Eintreffen in der Klinik und Leistenpunktion (door-to-groin time) sollte maximal 90 Minuten und die Zeit zwischen Leistenpunktion und Thrombektomiebeginn maximal 30 Minuten betragen (**neue Empfehlung**).
 - [Die mechanische Thrombektomie sollte eine Reperfusion TIC1 2b/3 erreichen, für die Gesamtzahl der Patienten ist eine Quote von mind. 75% TIC1 2b/3 zu fordern (**neue Empfehlung**).
 - [Bei Diagnose von akuten proximalen intrakraniellen Gefäßverschlüssen in einem Krankenhaus ohne Möglichkeit zur mechanischen Thrombektomie soll ein „Bridging-Konzept“ verwendet werden. Nach Beginn der intravenösen Thrombolyse mit rtPA soll unverzüglich die Verlegung in ein Zentrum mit endovaskulärer Therapiemöglichkeit erfolgen (**veränderte Empfehlung**). Eine ergänzende Bildgebung nach klinischer Verschlechterung bzw. lang dauernden Verlegungen liegt im Ermessen des Neuroradiologen (**neue Empfehlung**).
 - [Für die mechanische Thrombektomie sollten Stent-Retriever verwendet werden (**neue Empfehlung**). Andere Thrombektomiesysteme können nach dem Ermessen des Neuroradiologen verwendet werden, wenn eine schnelle, vollständige und sichere Rekanalisation des Gefäßes erreicht werden kann (**neue Empfehlung**).
 - [Wenn eine intravenöse Thrombolyse kontraindiziert ist, ist die mechanische Thrombektomie als Erstlinien-Therapie bei Patienten mit Verschluss einer proximalen Hirnbasisarterie empfohlen (**neue Empfehlung**).
 - [Patienten mit akutem Basilarisverschluss sollten mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt werden, und wenn keine Kontraindikationen vorliegen, gemeinsam mit einer intravenösen Thrombolyse (**veränderte Empfehlung**). Eine eindeutige Obergrenze des Zeitfensters kann nicht angegeben werden, vermutlich ist es länger als bei Verschlüssen der vorderen Zirkulation. Alternativ ist der Einschluss in randomisierte Studien möglich.
 - [Die Wahl der Sedierung hängt von der individuellen Situation ab; unabhängig von der gewählten Methode sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um Zeitverzögerungen bei der Thrombektomie zu vermeiden (**neue Empfehlung**).
 - [Patienten mit radiologischen Zeichen eines großen Infarktes (z.B. ASPECTS <5) sind nicht grundsätzlich von einer mechanischen Thrombektomie auszuschließen, wenn sonstige Gründe für die Durchführung sprechen (wie z.B. Nachweis zusätzlicher noch relevanter rettbarer Hirngewebe in der Perfusionsbildgebung) (**neue Empfehlung**).

- [Hohes Alter alleine ist kein Grund, auf eine mechanische Thrombektomie zu verzichten (**neue Empfehlung**).
- [Die mechanische Thrombektomie ist ein kompliziertes interventionelles Verfahren, das Zentren mit entsprechender Erfahrung vorbehalten ist. Durchgeführt werden sollte sie nur von darin ausgebildeten Interventionalisten (z.B. DGNR Zertifizierung Modul E) (**neue Empfehlung**).
- [Zentren, die eine Thrombektomie durchführen, sollten zur Qualitätssicherung prospektiv Leistungszahlen (z.B. Door-to-imaging-Zeit, Door-to-groin-Zeit, Rekanalisationsrate etc.) erfassen (**neue Empfehlung**).

Hintergrundinformationen

Frühere klinische Studien

Die ersten klinischen Studien zur lokalen, intraarteriellen Therapie untersuchten die Gabe verschiedener Thrombolytika. So führte die Behandlung mit Pro-Urokinase bei Patienten mit Verschlüssen der proximalen A. cerebri media innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn in der PROACT-Studie zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Outcome verglichen mit der intraarteriellen Gabe von Heparin (Furlan 1999). Dennoch wurde Pro-Urokinase nicht von der FDA zugelassen und deswegen vom Markt genommen. In der PROACT-Studie war es noch explizit untersagt, den gefäßokkludierenden Thrombus mit dem Katheter zu penetrieren. Dieser rein pharmakologische intraarterielle Therapieansatz wurde dann nicht weiterverfolgt. Stattdessen wurden verschiedene mechanische Rekanalisationssysteme entwickelt und zunächst bei Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse mit rtPA untersucht (Smith 2005). Schon früh zeigte sich, dass solche mechanischen Thrombektomieverfahren eine hinsichtlich der Rekanalisationsrate effektivere Therapie als die intravenöse Thrombolyse darstellten (Rha 2007). Allerdings erbrachten die ersten 2013 publizierten randomisierten Studien (IMS III (Broderick 2013), MR-RESCUE (Kidwell 2013), SYNTHESIS (Ciccone 2013)) keinen zusätzlichen Nutzen der Intervention gegenüber der Thrombolyse. Mögliche Gründe für dieses ungenügende Abschneiden waren ein Verstreichen eines zu großen Zeitraums zwischen Symptombeginn und Rekanalisation, die Auswahl ungeeigneter Patienten und zu geringe Rekanalisationsraten im Interventionsarm, was wiederum mit der Verwendung der falschen Rekanalisationswerkzeuge zusammenhängt. IMS III verwendete sechs verschiedene Rekanalisationswerkzeuge, aber nur 1% der Patienten wurden mit sog. Stent-Retrievern behandelt. Hierbei handelt es sich um Stents, die an einem Führungsdraht fixiert über einen Mikrokatheter durch den Thrombus geführt und dann in diesem entfaltet werden. Mit den Stentmaschen wird der Thrombus eingefangen und dieser gemeinsam mit dem Stent unter Aspiration entfernt. Noch vor der Publikation von IMS III hatten zwei kleine randomisierte Studien belegt, dass solche Stent-Retriever dem sog. Merci-Device hinsichtlich der Rekanalisationsrate deutlich überlegen sind (Saver 2012, Nogueira 2012). Aus den Subgruppen- und Posthoc-Auswertungen von IMS III wurden aber noch andere wichtige Informationen für die Planung weiterer Studien abgeleitet: Die Notwendigkeit einer prätherapeutischen nicht-invasiven Gefäßdiagnostik (Demchuk 2014), die Zeitabhängigkeit der

Thrombektomie-Effektivität (Khatri 2014) sowie der Zusammenhang zwischen Rekanalisationserfolg – gemessen mit der TICI-Skala (Zaidat 2013) – und einem gutem klinischem Outcome (Tomsick 2014).

Aktuelle klinische Studien zur Neurothrombektomie

In den im Folgenden detaillierter dargestellten neueren Studien erfolgte die Behandlung immer erst nach Nachweis eines Gefäßverschlusses und Ausschluss großer Infarkte. Sie erfolgte schnell (meist unter 6 Stunden), weit über 90% der Patienten wurden mit modernen Stent-Retrievern (in den meisten Fällen mit dem Solitaire-Device) behandelt, und über 85% der Patienten erhielten rtPA als Basistherapie (Zusammenfassung siehe Tabelle 1 und Hacke 2015).

Tabelle 1: Gegenüberstellung der wesentlichen Studien zur Thrombektomie bei akutem Schlaganfall

Studie		IMS III	MR CLEAN	ESCAPE	EXTEND-IA	SWIFT-Prime	REVASCAT
Referenz		Broderick 2013	Berkhemer 2015	Goyal 2015	Campbell 2015	Saver 2015	Jovin 2015
Protokoll	Alter	18-82 J	≥18J.	≥18J.	./.	18-80J	18-80J (85J wenn ASPECTS 9-10)
	Ausschlusskriterien	iv-rtPA-KI; pRS >2	INR >3; aPTT >50; Thrombos<40; BP >185/100mmHg	Barthel <90	iv-rtPA-KI; pRS ≥2	iv-rtpA-KI; pRS ≥2; Krea >2,0 mg/dl	pRS ≥2; Krea ≥3,0mg/dl
	i. v.-rtPA obligatorisch	Ja (<3Std)	Nein	Nein	Ja (<4,5Std)	Ja (<4,5Std ¹)	Nein
	NIHSS-Grenze	≥10 (8 mit Gefäßverschluss in CTA)	2-42	6-42	0-42	8-29	6-42
	Zeitfenster i. a.	5 Std bis Leiste, 7 Std insges.	6 Std bis Leiste	12 Std	6 Std bis Leiste, 8 Std insges.	6 Std bis Leiste	8 Std
	CTA/MRA obligatorisch	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Bildgebung - Gefäße	./.	dICA, M1, M2, A1, A2	dICA, M1, M2	dICA, M1, M2	dICA, M1	dICA, M1
	Bildgebung – Parenchym	<1/3 MCA		ASPECTS 6-10 Gute Kollaterale	RAPID: Mismatch ratio >1,2; Mismatch >10ml; Core <70ml; nc-CT <1/3 MCA	ASPECTS 6-10	ASPECTS 7-10 CT, 6-10 MRI
	Primärer Endpunkt	mRS 0-2 @ d90	mRS Shift @ d90	mRS Shift @ d90	Rekanalisation oder rasche neurologische Verbesserung ²	mRS Shift @ d90	mRS Shift @ d90

Studie		IMS III	MR CLEAN	ESCAPE	EXTEND-IA	SWIFT-Prime	REVASCAT
Patienten-Daten	Anzahl	656	500	315	70	196	206
	Alter (Median)	68,5 J.	65,5 J.	70,5 J.	69 J.	66 J.	66-67 J.
	NIHSS (Median)	16,5	17,5	16-17	15	17	17
	i. v.-rtPA (Rate)	100%	89%	76%	100%	100%	70%/80%
	Zeit bis i. v. (Median)	122 min	86 min	117 min	136 min	113 min	112 min
	Gefäßverschluss (ICA / M1 / M2)	26% / 49% / 19%	27% / 64% / 8%	27% / 70% / 3%	31% / 54% / 14%	17% / 71% / 10%	26% / 64% / 9%
	Zeit bis Leistenpkt. (Median, i. a.-Arm)	208 min	260 min	185 min	210 min	208 min	269 min
	Stent-Retriever (i. a.-Arm)	1%	82%	86%	100%	100%	95%
Ergebnisse	TICI 2b/3 (i. a.-Arm)	29%	58,7%	72,4%	86%	88%	66%
	sympt. ICB (Intervention / Ktrl)	6,2% / 5,9%	7,7% / 6,4%	3,6% / 2,7%	0% / 6%	1,0% / 3,1%	4,9% / 1,9%
	Primärer Endpunkt	ARR 1,5% (95%CI -6,1 - 9,1)	OR 1,67 (95%CI 1,2 - 2,3)	OR 2,6 (95%CI 1,7 - 3,8)	37% vs. 80% (p = 0,002)	p<0,001	OR 1,7 (95%CI 1,05 - 2,8)
	mRS 0-2 @d90 (Intervention / Ktrl)	42,7% / 40,2%	32,6% / 19,1%	53,0% / 29,3%	71% / 40%	60,2% / 35,5%	43,7% / 28,3%
	ARR (NNT)	2,5% (40)	13,5% (7)	23,7% (4)	31% (3)	24,7% (4)	15,5% (7)
	Mortalität (Intervention / Ktrl)	20% / 22%	21% / 22%	10% / 19%	9% / 20%	9% / 12%	18% / 16%

1: In den USA 3 Std

2: Besserung um wenigstens 8 Punkte auf der NIHSS oder Wert von 0 oder 1 an Tag 3

Die erste und größte der neuen Studien war MR CLEAN (Berkhemer 2015), die 500 Patienten randomisiert hat (davon 233 im endovaskulären Arm). In MR CLEAN sollte die Leistenpunktion innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn erfolgen. Obwohl das Studienprotokoll den Einschluss auch von Patienten mit nur geringem neurologischem Defizit erlaubte (NIHSS 2-42) erlaubte, betrug der mittlere NIHSS-Score 17. Die CT-Einschlusskriterien waren nicht spezifiziert, aber in der post-hoc zentralen CT-Auswertung mit ASPECTS-Score war der mediane ASPECTS-Score 9 mit einer Streuung zwischen 7 und 10. 87% der Patienten erhielten eine intravenöse Thrombolyse mit rtPA, im Mittel nach 85 Minuten. Es dauerte dann aber durchschnittlich noch 1 Stunde bis zur CTA und 2 Stunden bis zur Randomisierung, was nicht nur dadurch erklärt werden kann, dass etwa 40% der Patienten zur Intervention in ein anderes Zentrum verlegt werden mussten, sondern vermutlich auch mit dem vermehrten Einschluss von Patienten, deren neurologischer Befund sich nach der Gabe von rtPA nicht verbesserte (sog. „rtPA-Versager“). 92 Prozent der Patienten hatten distale Carotis- oder proximale Media-(M1)-Verschlüsse. Es ist unwahrscheinlich, dass in den Niederlanden viele Schlaganfallpatienten außerhalb der Studie thrombektomiert wurden, denn eine Erstattung der Kosten der Prozedur erfolgte in den Niederlanden nur innerhalb der Studie. Der primäre Endpunkt war die Shift-Analyse der mRS, die adjustierte OR betrug 1,67 (95%CI 1,21–2,30) zugunsten der Intervention. Ein gutes Outcome (mRS 0-2 nach 3 Monaten) hatten 33 % der Patienten in der Interventionsgruppe verglichen mit 19% in der rtPA-Gruppe, übertragbar in eine „number needed to treat“ (NNT) von 7. Diese Werte sind im Vergleich zu den im Folgenden dargestellten Studien etwas niedriger, was vermutlich durch den späten Behandlungsbeginn und die verhältnismäßig niedrige Rekanalisationsrate (TICI 2b/3 in 59%) erklärt werden kann. Die Mortalität war mit 21% in der interventionellen bzw. 20% in der Kontrollgruppe nahezu identisch, und auch bei den symptomatischen Blutungsraten entsprechend der ECASS2-Definition (jedwede intrakranielle Blutung mit einer Verschlechterung auf der NIHSS um wenigstens 4 Punkte) gab es keinen Unterschied (7,7% vs. 6,4%).

Nach Bekanntwerden der MR-CLEAN-Ergebnisse wurden mehrere andere Studien für eine Zwischenanalyse unterbrochen und letztlich abgebrochen.

Die aus Canada organisierte ESCAPE-Studie (Goyal 2015) wurde nach einer Zwischenanalyse von 315 Patienten auf Empfehlung des Data-Safety-Monitoring Board (DSMB) wegen "überwältigender Effektivität" gestoppt. Eingeschlossen wurden Patienten bis zu 12 Stunden nach Symptombeginn mit einem ASPECT-Score zwischen 6 und 10 auf Basis der Analyse des Nativ-CTs sowie dem Nachweis eines proximalen Gefäßverschlusses in der vorderen Zirkulation in der CTA. Außerdem wurde bei einem Teil der Zentren ein studienspezifisches Verfahren zur Bestimmung einer ausreichenden Kollateralisierung angewendet. Patienten mit Kontraindikation gegen rtPA konnten randomisiert werden, jedoch erhielten 72% der Patienten rtPA, im Mittel 100 Minuten nach Symptombeginn. Besonderer Schwerpunkt wurde in ESCAPE auf die zeitoptimierte Behandlungsabfolge gelegt. So musste die Punktion für die endovaskuläre Therapie innerhalb einer Stunde nach Randomisierung erfolgen. Der mediane NIHSS-Wert betrug 16–17 und das mittlere Patientenalter 70 Jahre. Distale Karotis- oder M1-

Verschlüsse hatten ca. 97% der Patienten. Die Rekanalisationsrate mit einem TICI-Skalenwert von 2b/3 betrug 72%. Auch in ESCAPE war der primäre Studienendpunkt die Shift-Analyse der mRS nach 3 Monaten. Die adjustierte OR betrug 2,6 (95%CI 1,7–3,8). Ein gutes klinisches Outcome (mRS 0–2) erreichten 53% in der Interventions- und 29% der Kontrollgruppe; dies ergibt eine NNT von 4. Die Mortalität war mit 10,4% bei endovaskulär behandelten Patienten verglichen mit 19% in der Kontrollgruppe signifikant niedriger. Die Raten symptomatischer intrazerebraler Blutungen (lokal durch Studienärzte bewertet) waren sehr niedrig (2,7% bzw. 3,6%).

Die australische EXTEND-IA-Studie (Campbell 2015) war die kleinste der neuen Thrombektomie-Studien. Ursprünglich für 100 Patienten geplant, wurde sie nach 70 Patienten auf Empfehlung des DSMB wegen klarer Überlegenheit des endovaskulären Arms gestoppt. In dieser Studie erfolgte eine automatische Bestimmung von Penumbrawebe zur Selektion der Patienten mit Hilfe der RAPID-MR bzw. CT-Bildanalyse-Software (Straka 2010). Eingeschlossen wurden nur Patienten mit Carotis-T und proximalen M1-Verschluss. Alle Patienten erhielten rtPA im 4,5-Stunden-Zeitfenster (im Mittel nach 127 Minuten) und nur der Solitaire-Stent-Retriever konnte eingesetzt werden. Die Zeit zur ersten Passage des Stent-Retrievers musste unter 6 Stunden liegen. Die Rekanalisationsrate (TICI 2b/3) betrug 86%. Die Studie hatte einen kombinierten primären Endpunkt aus Rekanalisation und früher neurologischer Verbesserung (an Tag 3 NIHSS-Skalenwert von ≤ 1 oder Besserung des NIHSS-Wertes um wenigstens 8 Punkte gegenüber dem klinischen Ausgangsbefund). 80% der Patienten der Interventionsgruppe und 37% der rtPA-Gruppe erreichten diesen Endpunkt ($p=0.002$). Den „klassischen“ Endpunkt (mRS 0–2 nach 3 Monaten) erreichten 71% der Patienten im Thrombektomiearm und 40% der rtPA-Patienten, was in einer NNT von nur 3 resultiert. Die Mortalität war im endovaskulären Arm signifikant niedriger (9% vs. 20%) und die Rate der symptomatischen intrakraniellen Blutungen sehr niedrig (0% bzw. 6%). Somit wurden in EXTEND-IA die „besten“ Ergebnisse erzielt, was aber vermutlich an der strengen Patientenselektion liegt. Bemerkenswerterweise wurde nur 1% der gescreenten Patienten eingeschlossen.

Auch die industriegesponserte multinationale SWIFT-PRIME-Studie (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment, Saver 2015) wurde auf Empfehlung des DSMB wegen klarer Überlegenheit des endovaskulären Arms auf Grund einer geplanten Zwischenanalyse von 196 Patienten abgebrochen. Bei den ersten 71 Patienten war eine automatische Bestimmung (RAPID-Software) von Penumbrawebe zur Selektion der Patienten eingesetzt worden, danach erfolgte die Evaluation des CTs anhand des ASPECT-Score. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit einem ASPECT-Skalenwert zwischen 6 und 10. Eingeschlossen werden sollten Patienten mit Carotis-T oder M1-Verschluss, die Nachanalyse ergab, dass auch einige Patienten mit M2-Verschluss randomisiert worden waren. Alle Patienten erhielten rtPA im 4,5 bzw. in den USA im 3 Stunden Zeitfenster und nur der Solitaire-Stent-Retriever konnte eingesetzt werden. SWIFT-PRIME weist die schnellste Zeit zur Rekanalisation (im Mittel 253 Minuten nach Symptombeginn) und die höchste TICI-2b/3-Rekanalisationsrate (88%) auf. Die auch in dieser Studie als primärer Endpunkt gewählte „Shift-Analyse“ des mRS nach 3 Monaten ergab eine deutliche Überlegenheit zugunsten der

Intervention ($p < 0,001$). Einen mRS von 0–2 nach 3 Monaten erzielten 60% der Patienten im Thrombektomiearm und 36% der rtPA-Patienten (NNT 4). Die Raten der symptomatischen intrazerebralen Blutungen (gemäß der ECASS-2-Definition) waren vergleichbar und sehr niedrig (3% in der rtPA-Gruppe und 0% in der Thrombektomiegruppe).

Die katalanische REVASCAT-Studie (Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset, Jovin 2015) rekrutierte 206 Patienten innerhalb von 8 Stunden in vier Schlaganfallzentren in Barcelona und Umgebung. Die Patienten wurden entweder nur systemisch lysiert oder zusätzlich mit dem Solitaire-Stent-Retriever behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Verschlüssen in der vorderen Zirkulation und Ausschluss eines großen Infarktareals in der initialen Bildgebung. Auch diese Studie wurde vorzeitig beendet und ausgewertet. Bezüglich des primären Endpunkts einer Shift-Analyse des mRS ergab sich eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Thrombolyse (OR 1,7; 95%CI 1,05–2,8). Funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0–2) nach 90 Tagen erreichten 28,2% der Patienten mit ausschließlicher rtPA-Lyse versus 43,7% im interventionellen Arm (NNT=7). Symptomatische intrakranielle Blutungen (der ECASS-2-Definition folgend) traten bei 4,9% der Kombinationsgruppe und 1,9% der rtPA-Gruppe auf. Auch bezüglich der Mortalität ergab sich mit 18,4% im Thrombektomiearm bzw. 15,5% im Kontrollarm kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,60$). Bemerkenswert an REVASCAT ist, dass mittels eines parallel geführten Registers gezeigt wurde, dass geeignete Patienten nur sehr selten außerhalb der Studie behandelt wurden.

Übertragung in die klinische Routine

Viele Details der oben beschriebenen Studien sind noch nicht publiziert. Dennoch sind Gemeinsamkeiten festzustellen, die bei der Selektion geeigneter Patienten helfen können. In den positiven Studien wurden überwiegend Patienten mit schwerem Schlaganfall behandelt (mittlerer NIHSS-Score 17), es lagen Carotis-T oder M1-Verschlüsse vor, sie erhielten in über 85% auch i.v. rtPA, in vielen Fällen waren große, frühe Infarkte (ASPECTS 0-5) ausgeschlossen worden, und die Behandlung erfolgte innerhalb von 6 Stunden. Der optimale Bezugspunkt für die Bestimmung des Zeitfensters ist noch nicht definiert. Allerdings haben die meisten Studien die Zeit bis zur Leistenpunktion angegeben, und andere Leitlinien beziehen sich ebenfalls auf das Intervall zwischen Symptombeginn und Punktion der Leiste (Powers 2015). Die Thrombektomie erfolgte fast ausschließlich mit Stent-Retrievern, zumeist dem Solitaire-Device®. Es ist möglich, dass andere Devicesysteme mit gleich hohen Rekanalisationsraten ähnliche klinische Ergebnisse zeigen können; dies müsste allerdings in Vergleichsstudien belegt werden. Auch der Behandlungseffekt der Neurothrombektomie ist natürlich zeitabhängig. In MR CLEAN betrug die adjustierte OR 3,0 (95%CI 1,6–5,6) bei einer Reperfusionzeit von bis zu 3,5 Stunden, hingegen nur noch 1,5 (95%CI 1,1–2,2) bei Behandlung bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn. Ein positiver Behandlungseffekt war nur nachweisbar, wenn die Reperfusion innerhalb von 6h 19min erfolgte (Fransen 2015). Auch in IMS III war diese Zeitabhängigkeit nachweisbar, die Wahrscheinlichkeit auf ein gutes klinisches Outcome (mRS 0–2 nach 3

Monaten) nahm um 12% alle 30 Minuten ab (95%CI 2–20%; Khatri 2014). Auf Basis dieser Analyse und einer Literaturanalyse empfehlen die IMS-III-Autoren eine Zeitobergrenze von 3h 47min bis zu der eine Überlegenheit der endovaskulären Therapie gegenüber der systemischen Thrombolyse besteht (Vagal 2014). Ob die Auswertung der späteren Studien – mit höheren Rekanalisationsraten – zu ähnlichen Ergebnissen kommt, bleibt abzuwarten. Vermutlich wird die individualisierte Bewertung des Zusammenhangs zwischen Gefäßverschluss, Infarktgröße, Kollateralversorgung und Zeitfenster an Bedeutung gewinnen.

Deutlich ist bereits jetzt schon, dass viele ältere Patienten (>80 Jahre) in die Studien eingeschlossen wurden, einige Subgruppenergebnisse hierzu wurden bereits berichtet. In MR CLEAN waren 81 (16%) Patienten über 80 Jahre, der Behandlungseffekt (OR 3,24; 95%CI 1,21–8,62) war deutlich und unterschied sich nicht von dem der Jüngeren (Berkhemer 2015). In ESCAPE wurden 85 (27%) Patienten über 80 Jahre eingeschlossen, auch hier mit deutlichem Behandlungsvorteil (OR 3,0; 95%CI 1,3–6,8) und ohne Unterschied zu jüngeren Patienten (Goyal 2015).

Die meisten (85%) Patienten der Studien wurden mit rtPA vorbehandelt, die Übertragbarkeit auf Patienten mit rtPA-Kontraindikationen ist also nicht gesichert. Dennoch wurden die dazu laufenden Studien ebenfalls abgebrochen und man wird sich – auch mangels rationaler Therapiealternativen – bei Patienten, die Kontraindikationen gegen rtPA haben, aber ansonsten die Kriterien für eine Neurothrombektomie erfüllen, für eine solche Therapie entscheiden.

Zentren, an denen die mechanische Thrombektomie durchgeführt wird, sollten an – am besten überregionalen – Qualitätssicherungsmaßnahmen teilnehmen. Wesentliche Parameter der Versorgungsqualität sollten auch lokal erfasst und ausgewertet werden, dazu gehören wenigstens: die Zeit zwischen Aufnahme und Bildgebung (door to imaging time), Zeit zwischen Aufnahme und Angiografiebeginn (door to groin time), Zeit zwischen Leistenpunktion und Erreichen des Zielgefäßes bzw. Beginn der Thrombektomie, Rekanalisationsergebnis (vorzugsweise TICI, Zaidat 2013) und Blutungskomplikationen (z.B. Heidelberg bleeding classification, von Kummer 2015).

Behandlung akuter Basilarisverschlüsse

Die intraarterielle Behandlung von Basilarisverschlüssen mit Thrombolytika wird mit Erfolg an spezialisierten, interventionell-angiografisch tätigen Zentren eingesetzt (Mattle 2011). Ein signifikanter Vorteil einer i.a. Thrombolyse, alleine oder kombiniert mit einer i.v. Thrombolyse und/oder einer mechanischen Rekanalisation ist bislang aufgrund des fehlenden Nachweises der Wirksamkeit aus ausreichend großen randomisierten Studien nicht erwiesen. Die Daten des prospektiven BASICS-Registers konnten auch bei Verschluss der A. basilaris keine Überlegenheit eines Therapieverfahrens nachweisen (Schonewille 2007). Bei fluktuierendem Beginn kann das Zeitfenster für die intraarterielle Lysetherapie von Basilarisverschlüssen bis zu 12 Stunden betragen, nach einer Komadauer von mehr als 4 Stunden ist in der Regel aber kein günstiges Outcome zu erwarten (Brandt 1996). Sofern keine Kontraindikation besteht, sollte unverzüglich mit einer intravenösen Lysetherapie mit rtPA begonnen werden. Eine aktuelle

Metaanalyse von 45 Studien mit 2056 Patienten mit Basilarisverschluss bestätigte, dass die Rekanalisierung eines Basilarisverschlusses sowohl mit einer systemischen Thrombolyse als auch mit einer endovaskulären Prozedur zu einer Reduktion des Risikos für Tod und Abhängigkeit führt (RR 0,68 in der iv-Thrombolyse-Gruppe und 0,67 in der endovaskulären Gruppe). Die Mortalität wurde noch deutlicher reduziert (RR 0,53 in der Thrombolysegruppe, 0,48 in der endovaskulären Gruppe). Angaben über Rekanalisationsraten bzw. ein Vergleich zwischen beiden Verfahren sind in diesem Review nicht enthalten, außerdem war prätherapeutisch nicht immer sicher zwischen Basilarisverschluss und hochgradiger Basilarisstenose differenziert worden (Kumar 2014). Aus den meisten der o.g. Studien zur Neurothrombektomie waren Patienten mit Basilaris-Verschlüssen ausgeschlossen. Nicht-randomisierte Fallserien (Gory 2015, Möhlenbruch 2014) weisen darauf hin, dass die Neurothrombektomie auch bei dieser Patientengruppe sicher und wirksam ist.

Weitere Forschungsfelder

Einige Fragestellungen zur Neurothrombektomie sollten noch untersucht werden.

So kann sie prinzipiell in Intubationsnarkose (ITN) oder in leichter Sedierung erfolgen, einige Zentren verzichten sogar gänzlich auf eine Sedierung. Retrospektive ältere Serien legen einen Nachteil der ITN nahe (Jumaa 2010). Allerdings ist es auch möglich, dass die Faktoren, die eine Narkose erforderlich machen, per se mit einem schlechteren Outcome verbunden sind. Deswegen laufen zu diesem Thema derzeit einige randomisierte Studien (Schönenberger 2015).

Die meisten Studien schlossen Patienten mit großen Infarkten (ASPECTS 0–5) von der Teilnahme aus oder verwendeten andere Selektionsmechanismen (z.B. die RAPID-Software), um solche Patienten zu identifizieren, die einen möglichst großen Therapieeffekt haben könnten. Es bleibt zu klären, ob auch Patienten mit weniger günstigem Profil (z.B. ASPECTS 3–5) von der Therapie profitieren können, und sei es „nur“ zur Vermeidung eines raumfordernden Hirninfarktes und einer eventuellen Hemikraniektomie.

Bei zahlreichen Patienten in den oben beschriebenen randomisierten Studien wurden neben der intrakraniellen Prozedur auch ein/e extrakranielle/r Carotisstenose/-verschluss mitbehandelt. Dies scheint aufgrund der bisher vorliegenden Subgruppeninformationen mit guter Sicherheit und Effektivität machbar. Allerdings sind Details bezüglich der zu wählenden Interventionstechnik und der periprozeduralen Medikation noch zu klären.

Literatur

- [Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, Jensen JK, Ravn GM, Grønning BA, Chabriat H, Chang KC, Davalos AE, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LH, Shuaib A; DIAS3 Investigators. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurology* 2015
- [Alhazzaa M, Sharma M, Blacquiére D, Stotts G, Hogan M, Dowlatshahi D. Thrombolysis despite recent stroke: a case series. *Stroke*. 2013;44:1736–1738
- [Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, Investigators MC. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20
- [Brandt T, von Kummer R, Müller Kupperts M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke*. 1996;27:875–881
- [Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kiphuth IC, Schwab S, Kohrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:177–185
- [Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelster ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, R TR, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA, the Interventional Management of Stroke III. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893–903
- [Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, the E-IAI. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015 [early online]
- [Cappellari M, Bovi P. Intravenous thrombolysis for stroke in patients taking non-VKA oral anticoagulants: a 2014 update. *Thromb Haemost*. 2015;114 [early online]
- [Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E, the SEI. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:904–913
- [Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozzella J, Foster LD, Qazi E, Hill MD, Jovin TG, Ribo M, Yan B, Zaidat OO, Frei D, von Kummer R, Cockroft KM, Khatri P, Liebeskind DS, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP, Investigators II. Recanalization and clinical outcome of occlusion sites

- at baseline CT angiography in the Interventional Management of Stroke III trial. *Radiology*. 2014;273:202–210
- [De Reuck J, Vanhee F, Van Maele G, Claeys I. Magnetic resonance imaging after seizures in patients with an ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:339–343
 - [Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, Del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W, for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative G. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929–1935
 - [ESO. Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke – ESO-Karolinska Stroke Update 2014 in collaboration with ESMINT and ESNR. Karolinska Stroke Update Meeting. 2014
 - [Franssen PS. Time to reperfusion and effect of intra-arterial treatment in the MR-CLEAN trial. *Int Stroke Conference 2015*
 - [Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282:2003–2011
 - [Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD, the ETI. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 [early online]
 - [Gory B, Eldesouky I, Sivan-Hoffmann R, Rabilloud M, Ong E, Riva R, Gherasim DN, Turjman A, Nighoghossian N, Turjman F. Outcomes of stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion: an observational study and systematic review. *JNNP*. 2015 [early online]
 - [Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de Lecinana M, Masjuan J. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2012;19:390–394
 - [Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768–774
 - [Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329
 - [Hacke W, Diener HC. Mechanische Thrombektomie bei akutem ischämischen Schlaganfall: Wo stehen wir nach den jüngsten Studienergebnissen? *Der Nervenarzt*. 2015;[early online]
 - [Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke*. 2014;9:627–632

- [IST-3 group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352–2363
- [IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*. 2015;14:485–496
- [Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, Roman LS, Serena J, Abilleira S, Ribo M, Millan M, Urra X, Cardona P, Lopez-Cancio E, Tomasello A, Castano C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Perez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofre M, Davalos A, Investigators RT. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 [early online]
- [Jumaa MA, Zhang F, Ruiz-Ares G, Gelzinis T, Malik AM, Aleu A, Oakley JI, Jankowitz B, Lin R, Reddy V, Zaidi SF, Hammer MD, Wechsler LR, Horowitz M, Jovin TG. Comparison of safety and clinical and radiographic outcomes in endovascular acute stroke therapy for proximal middle cerebral artery occlusion with intubation and general anesthesia versus the nonintubated state. *Stroke*. 2010;41:1180–1184
- [Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, Sanak D, Wahlgren N, Czlonkowska A. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke*. 2012;7:615–622
- [Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, Amarenco P, Carrozzella J, Spilker J, Foster LD, Goyal M, Hill MD, Palesch YY, Jauch EC, Haley EC, Vagal A, Tomsick TA, Trialists II. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:567–574
- [Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL, Investigators MR. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914–923
- [Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov AV. Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2014 [early online]
- [Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695–1703
- [Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol*. 2011;10:1002–1014
- [Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, Ahmed N. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke I. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Annals of neurology*. 2013;74:266–274

- [Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Artto V, Curtze S, Happola O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Piironen K, Pitkaniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soenne L, Strbian D, Tainen M, Kaste M. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke*. 2010;41:1450–1458
- [Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR. Influence of Age on Outcome From Thrombolysis in Acute Stroke. A Controlled Comparison in Patients From the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*. 2010;41 2840–2848
- [Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Lees KR. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke*. 2010;41:e25–33
- [Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, Iversen HK, Melo T, Soenne L, Wahlgren N, Lees KR. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology*. 2011;77:1866–1872
- [Möhlenbruch M, Stampfl S, Behrens L, Herweh C, Rohde S, Bendszus M, Hametner C, Nagel S, Ringleb PA, Pham M. Mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute basilar artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:959–964
- [Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U, Arnold M, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke*. 2007;38:2531–2535
- [NINDS-Group. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587
- [Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS, Trialists T. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231–1240
- [Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:1099–1107
- [Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR, American Heart Association Stroke C. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015 [early online]
- [Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:967–973
- [Rizos, T., C. Herweh, E. Jenetzky, C. Lichy, P. A. Ringleb, W. Hacke and R. Veltkamp. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:3547–3551
- [Röther J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach JB, Fiehler J, Jansen O, Kucinski T, Schoder V, Szabo K, Junge-Hulsing GJ, Hennerici M, Zeumer H, Sartor K, Weiller C, Hacke W. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke*. 2002;33:2438–2445

- [Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO, Trialists S. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241–1249
- [Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, de Rochemont RD, Singer OC, Jahan R, Investigators SP. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015 [early online]
- [Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke*. 2007;38:2640–2645
- [Schönenberger S, Möhlenbruch M, Pfaff J, Mundiyanapurath S, Kieser M, Bendszus M, Hacke W, Bösel J. Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment (SIESTA) - a randomized monocentric trial. *Int J Stroke*. 2015 [early online]
- [Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Algra A, Kappelle LJ. The basilar artery international cooperation study (BASICS). *Int J Stroke*. 2007;2:220–223
- [Shi L, Zhang M, Liu H, Song B, Song C, Song D, Xu Y. Safety and outcome of thrombolysis in mild stroke: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:2117–2124
- [Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:2497–2499
- [Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36:1432–1438
- [Steffenhagen N, Hill MD, Poppe AY, Buchan AM, Coutts SB. Should you thrombolyse all or any stroke patients with baseline National Institutes of Health stroke scale scores < or = 5? *Cerebrovasc Dis*. 2009;28:201–202
- [Steiner T, Böhm M, Dichgans M, Diener HC, Ell C, Endres M, Epple C, Grond M, Laufs U, Nickenig G, Riess H, Röther J, Schellinger PD, Spannagl M, Veltkamp R. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:399–412
- [Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:1024–1037
- [Sylaja PN, Dzialowski I, Krol A, Roy J, Federico P, Demchuk AM. Role of CT angiography in thrombolysis decision-making for patients with presumed seizure at stroke onset. *Stroke*. 2006;37:915–917
- [Tomsick TA, Yeatts SD, Liebeskind DS, Carrozzella J, Foster L, Goyal M, von Kummer R, Hill MD, Demchuk AM, Jovin T, Yan B, Zaidat OO, Schonewille W, Engelter S, Martin R, Khatri P, Spilker J, Palesch YY, Broderick JP. Endovascular revascularization results in IMS III: intracranial ICA and M1 occlusions. *J Neurointerv Surg*. 2014 [early online]

- [Toni D, Lorenzano S, Agnelli G, Guidetti D, Orlandi G, Semplicini A, Toso V, Caso V, Malferrari G, Fanucchi S, Bartolomei L, Prencipe M. Intravenous thrombolysis with rt-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:129–135
- [Vagal AS, Khatri P, Broderick JP, Tomsick TA, Yeatts SD, Eckman MH. Time to angiographic reperfusion in acute ischemic stroke: decision analysis. *Stroke.* 2014;45:3625–3630
- [von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Treurniet KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazya MV, Roman LS, Saver JL, Strbian D, Whiteley W, Hacke W. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke* 2015;46:2981–2986
- [Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soigne L, Toni D, Vanhooren G. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369:275–282
- [Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 2008;372:1303–1309
- [Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Jama.* 2012;307:2600–2608
- [Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons BF, Mocco J, Wardlaw JM, Barnwell SL, Jovin TG, Linfante I, Siddiqui AH, Alexander MJ, Hirsch JA, Wintermark M, Albers G, Woo HH, Heck DV, Lev M, Aviv R, Hacke W, Warach S, Broderick J, Derdeyn CP, Furlan A, Nogueira RG, Yavagal DR, Goyal M, Demchuk AM, Bendszus M, Liebeskind DS, Cerebral Angiographic Revascularization Grading C, group SRw, Force STiCIT. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke.* 2013;44:2650–2663

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

[95%CI	95% Konfidenzintervall
[aOR	adjusted odds ratio
[aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
[ARR	absolute Risikoreduktion
[ASPECTS	Alberta stroke program early computed tomography score
[AWMF	Arbeitsgemeinschaft der medizinischen Fachgesellschaften
[BP	blood pressure
[DSMB	data safety and monitoring board
[INR	international normalized ratio
[ITN	Intubationsnarkose
[mRS	modified ranking scale
[NIHSS	National Institute of Health stroke scale
[NNT	number needed to treat
[NOAC	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien
[OHS	Oxford handicap scale
[OR	odds ratio
[PH2	parenchymale Einblutung Typ 2 (nach der ECASS-Definition)
[RR	relative Risikoreduktion
[rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
[SITS	safe implementation in stroke
[TIC1	thrombolysis in cerebral infarction
[VISTA	virtual international stroke trials archive

Interessenanzeige der Autoren

Siehe Interessenkonflikterklärung.



Impressum

© 2016 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener

Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Leitlinienbeauftragter der DGN: Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, PD Dr. med. Karla Eggert, Marburg

Editorial Office der DGN

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Markus Heide, albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org