

Intravenöse Thrombolyse bei akutem ischämischen Insult

Auch nach sechs Stunden noch wirksam

The IST-3 Collaborative Group. 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: 2352–63

Fragestellung: Ist die systemische Thrombolyse in einem 6-Stunden-Zeitfenster bei Patienten mit akutem Schlaganfall wirksam, die nicht die derzeitigen Einschlusskriterien und Gegenanzeigen für die systemische Thrombolyse mit Gewebefibrinolyse erfüllen?

Hintergrund: Die einzig wirksame und zugelassene medikamentöse Akuttherapie des ischämischen Insults ist die systemische Thrombolyse mit rekombinantem Gewebefibrinolyse (rt-PA) in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden bei Patienten im Alter unter 80 Jahren. In einer Metaanalyse war die systemische Thrombolyse gegenüber Placebo überlegen und führte bei 3% der Patienten zu tödlichen intrakraniellen Blutungen [1]. Bisher gibt es keine randomisierte placebokontrollierte Studie, die überwiegend Patienten einschloss, bei denen Ausschlusskriterien nach der Zulassung von rt-PA bestehen wie beispielsweise Alter über 80 Jahre, schwere Schlaganfälle, Diabetes mellitus oder hoher Blutdruck.

Patienten und Methodik: Die offene randomisierte Studie umfasste eine rt-PA- (0,9 mg/kg) und eine Kontrollgruppe. Primärer Endpunkt war der Anteil der überlebenden Patienten, die nach sechs Monaten einen Oxford-Handicap-Score von 0–2 hatten. Weitere Endpunkte waren die Mortalität nach sieben Tagen und sechs Monaten sowie Blutungskomplikationen.

Ergebnisse: In den Jahren 2000 bis 2011 wurden 3.035 Patienten in die Studie aufgenommen. 53% waren älter als 80 Jahre, 32% hatten einen schweren Schlaganfall (NIHSS-Wert > 16), 33% wurden im Zeitfenster zwischen 4,5 und sechs Stunden behandelt, 35% hatten einen systolischen Blutdruck von über 165 mmHg und 33% einen Blutzucker von über 8 mmol/l. 52% der Patienten waren mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Bei 41% der Patienten bestanden zum Lysezeitpunkt bereits Ischämiezeichen in der zerebralen Bildgebung.

Nach sechs Monaten waren noch 554 Patienten (37%) der rt-PA-Gruppe und 534 Patienten (35%) der Kontrollgruppe am Leben und nicht auf fremde Hilfe angewiesen (Odds Ratio [OR] 1,13, nicht signifikant). Die Shift-Analyse der Oxford-Handicap-Scores ergab eine statistisch signifikante OR von 1,27 zugunsten der Lyse (**Abbildung 1**). Symptomatische intrakranielle Blutungen erlitten 104 Patienten der rt-PA- und 16 der Kontrollgruppe (7% vs. 1%; OR 6,94, signifikant). Auch die Sterblichkeit innerhalb von sieben Tagen war in der rt-PA Gruppe größer (11% vs. 7%; OR 1,60, signifikant). Im Zeitraum zwischen sieben Tagen und sechs Monaten traten allerdings weniger Todesfälle in der rt-PA-Gruppe auf, sodass nach sechs Monaten die Sterblichkeit identisch war. In Subgruppenanalysen profitierten über 80-Jährige, Patienten mit schweren Schlaganfällen, Patienten, die nach 4,5 Stunden eingeschlossen wurden, sowie Patienten mit hohen systolischen Blutdruckwerten und hoher Blutglukose von der systemischen Lyse.

Schlussfolgerungen: Patienten mit akutem ischämischen Insult, die innerhalb eines 6-Stunden-Zeitfensters eine systemische Lyse erhalten, profitieren bezüglich des klinischen Outcomes. Allerdings besteht in dieser Patientengruppe ein erhöhtes intrakranielles Blutungs- und Sterberisiko innerhalb der ersten sieben Tage.

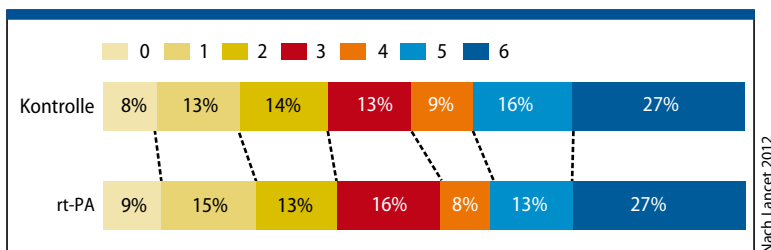


Abbildung 1 Outcome nach sechs Monaten gemäß des Oxford-Handicap-Scores.

Kommentar: Die Ergebnisse der IST-3-Studie wurden sehnlichst erwartet, da die Studie bereits im Jahr 2000 begonnen hatte. Entgegen vielfacher Befürchtungen war die Studie positiv und zeigte, dass auch im Zeitfenster bis zu sechs Stunden und bei über 80-jährigen Patienten die systemische Thrombolyse mit rt-PA einer Kontrollbehandlung überlegen ist. Allerdings wird dies mit einer erhöhten Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen erkauft. Die Studie ändert nichts daran, dass die Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse umso besser ist, je früher sie durchgeführt wird. Die Stu-

die erlaubt aber auch, viele Patienten die bisher von der Lyse ausgeschlossen wurden, mit rt-PA zu behandeln, wobei die Patienten aber darauf aufmerksam gemacht werden müssen, dass es sich um eine Off-Label-Therapie handelt. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass nach der IST-3-Studie die Zulassungskriterien von rt-PA beim ischämischen Insult kurzfristig geändert werden.

Literatur

1. Lansberg MG et al. Stroke 2009; 40: 2438–41

Hans-Christoph Diener, Essen