

Thrombolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall

Merksätze

- Die Thrombolyse mit Alteplase ist die First-Line-Therapie beim ischämischen Schlaganfall.
- Das Medikament muss innerhalb von 3 Stunden nach Einsetzen der Schlaganfallsymptome intravenös zugeführt werden.
- Die Behandlung ist auch im klinischen Alltag wirksam und sicher durchführbar.

In der Safe Implementation of Thrombolysis Stroke Monitoring Study (SITS-MOST) konnte gezeigt werden, dass intravenöse Alteplase zur Thrombolyse bei akutem ischämischem Schlaganfall auch im klinischen Routinealltag effektiv und sicher angewendet werden kann.

LANCET

Der Schlaganfall ist eine der Hauptursachen von Tod und Behinderung in den entwickelten Ländern. Obwohl bereits beträchtliche Fortschritte in der effektiven Prävention und Behandlung erzielt wurden, bleiben substanzielle Herausforderungen in der Qualitätsverbesserung der Schlaganfallversorgung bestehen. Im Fokus steht vor allem die möglichst rasche Bereitstellung der Notfalltherapie, da die Zeitspanne vom Auftreten der Symptome bis zum Beginn der Thrombolyse das Ausmass der Gewebeschädigung und damit die Chancen für eine Rückbildung ohne bleibende Behinderung massgeblich beeinflusst. Der rekombinante Gewebe-Plasminogenaktivator Alteplase (Actilyse®) ist derzeit als einziges Medikament zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls zugelassen und wird von den meisten nationalen und internationalen Schlaganfallvereinigungen als First-Line-Therapie empfohlen.

In randomisierten, kontrollierten Studien hat sich die Thrombolyse mit intravenöser Alteplase innerhalb von drei Stunden nach Auftreten der Schlaganfallsymptome bereits als wirksam und sicher erwiesen. Bezüglich der Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Klinikalltag bestanden jedoch Bedenken, besonders im Hinblick auf die kurze Zeit, in der die Behandlung erfolgen muss, und auf das potenzielle Risiko von Gehirnblutungen während der Thrombolyse. Für die Zulassung des Medikaments in Europa war daher die Durchführung der Beobachtungsstudie Safe Implementation of Thrombolysis Stroke Monitoring Study (SITS-MOST) zur Erhebung des Sicherheitsprofils von Alteplase im klinischen Routinealltag und der Vergleich mit den Ergebnissen kontrollierter Studien erforderlich.

Studiendurchführung

SITS-MOST wurde als prospektive, multizentrische, internationale und offene Beobachtungsstudie im Zeitraum von 2002 bis 2006 unter Beteiligung von 285 Zentren mit einer zertifizierten Schlaganfallstation (Stroke Unit) aus 14 Ländern der EU (Stand 2002) sowie Norwegen und Island durchgeführt. Insgesamt wurden die Daten von 6483 Schlaganfallpatienten zwischen 18 und 80 Jahren (Durchschnittsalter 68) ausgewertet. Die Vorerfahrungen mit der thrombolytischen Behandlung von ischämischen Schlaganfällen waren in den Zentren sehr unterschiedlich, etwa die Hälfte verfügte nur über geringe Erfahrungen. Die an der Studie teilnehmenden Zentren wurden als Kohorte in das bereits existierende SITS-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR) eingebun-

den. Das internetbasierte interaktive SITS-ISTR gewährleistet ein kontinuierliches Monitoring der thrombolytischen Behandlung beim akuten ischämischen Schlaganfall und ermöglicht den Vergleich von Behandlungsergebnissen mit denen anderer Zentren.

Als primäre Ergebniskriterien wurden die Raten an symptomatischen intrazerebralen Blutungen Typ 2, definiert als Verschlechterung um ≥ 4 auf der Stroke-Skala der National Institutes of Health (NIHSS) innerhalb von 24 Stunden, und die Mortalität innerhalb von 3 Monaten herangezogen. Als weitere Endpunkte erhoben die Autoren den Anteil intrazerebraler Blutungen nach 7 Tagen, entsprechend der Cochrane-Definition, sowie die funktionalen Fähigkeiten der Schlaganfallpatienten nach 3 Monaten (Score auf der modifizierten Rankin-Skala). Die Ergebnisse aus SITS-MOST wurden den Resultaten gepoolter randomisierter kontrollierter Studien zu Alteplase unter vergleichbaren Anwendungsbedingungen und ähnlichen Patientencharakteristika gegenübergestellt.

Resultate

Symptomatische intrazerebrale Blutungen nach 24 Stunden (Definition NIHSS) traten in SITS-MOST bei 1,7 Prozent der Patienten auf. Der Anteil der Patienten mit Gehirnblutungen nach 7 Tagen (Cochrane-Definition) betrug 7,3 Prozent und war vergleichbar mit einer Rate von 8,6 Prozent, die in den kontrollierten Vergleichsstudien beobachtet wurde. Die

in SITS-MOST beobachteten Gehirnblutungen traten in Zentren mit umfangreicher Erfahrung und mit geringer Vorerfahrung bezüglich der thrombolytischen Schlaganfallbehandlung etwa gleich häufig auf, was darauf hinweist, dass die Patientensicherheit in allen Zentren gleichermassen gewährleistet war.

Die Mortalitätsrate nach 3 Monaten war in SITS-MOST mit 11,3 Prozent im Vergleich zu 17,3 Prozent in den randomisierten kontrollierten Studien signifikant niedriger. Bei 674 der 701 Sterbefälle in SITS-MOST waren die Ursachen bekannt. Die Todesursachen umfassten Hirninfarkte (285), intrazerebrale Blutungen (66), unspezifizierte Zerebralinfarkte oder Hämorrhagien (50), Myokardinfarkte (34), pulmonale Embolien (22), Pneumonien (92), andere vaskuläre Ursachen (37) und sonstige Ursachen (88). 96 der Todesfälle wurden von den Forschern mit Alteplase in Verbindung gebracht.

Die funktionale Unabhängigkeit der Patienten mit einem Score von 0 bis 2 auf der modifizierten Rankin-Skala betrug

54,8 Prozent in SITS-MOST und 49,0 Prozent in den Vergleichsstudien. Der Patientenanteil mit vollkommener Wiederherstellung (Score 0–1) nach 3 Monaten war mit 38,9 Prozent in SITS-MOST und 42,3 Prozent in den gepoolten randomisierten Studien etwa gleich.

Aufgrund der Ergebnisse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Alteplase zur thrombolytischen Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls auch im klinischen Routinealltag sicher und effektiv angewendet werden kann, wenn es innerhalb von 3 Stunden nach Auftreten der Schlaganfallsymptome verabreicht wird.

Studie zur Anwendung mit erweitertem therapeutischem Fenster

Derzeit werden Wirksamkeit und Sicherheit von Alteplase in der thrombolytischen Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit einem erweiterten therapeutischen Zeitfenster von mehr als 3 Stunden nach Auftreten der Symptome in der European Cooperative

Acute Stroke Study (ECASS) III untersucht. Die Resultate von SITS-MOST und ECASS III werden als Basis für eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von Alteplase zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls in der EU dienen. ■

Wahlgren Nils, Ahmed Niaz, Dávalos Antoni et al.: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study, *The Lancet*, 2007; 369: 275-282.

Interessenkonflikte: SITS-MOST wurde durch ein unbegrenztes Stipendium von Boehringer Ingelheim finanziert. Nils Wahlgren, der Studienkoordinator, und weitere Autoren erhielten Vergütungen von Boehringer Ingelheim (Deutschland) für die Mitarbeit in wissenschaftlichen Beratungskomitees. Nils Wahlgren und einige Mitautoren engagierten sich zudem als Sprecher für Boehringer Ingelheim. Weitere Co-Autoren waren als Sprecher oder Berater für Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Astra-Zeneca, AGFA, Lundbeck, GlaxoSmithKline, PAION oder Forest tätig.

Petra Stölting