



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Behandlungsstandard (SOP)

Rekanalisationstherapie

Neurologische Universitätsklinik Heidelberg

Version April 2019

Inhalt

A.	Einleitung und Hintergrund.....	1
B.	Bildgebende Diagnostik.....	2
C.	Supratentorielle Ischämien	3
C.1.	Systemische Lysetherapie nach Zulassungskriterien	3
C.2.	Systemische Lysetherapie außerhalb der Zulassung (Off-Label)	5
C.3.	Endovaskuläre Schlaganfalltherapie (EST)	7
D.	Infratentorielle Ischämien	9
D.1.	Voraussetzungen	9
D.2.	Kontraindikation.....	9
D.3.	Durchführung	9
E.	Dosierungstabelle.....	10
F.	Literaturempfehlungen	11
G.	Anhänge	13

A. Einleitung und Hintergrund

Dieser **hausinterne Standard** soll helfen, Unklarheiten abzubauen, Abläufe zu strukturieren und zu standardisieren, und die Diskussion mit anderen Abteilungen über Sinn und Umfang von Zusatzdiagnostik zu erleichtern. Er will und kann nicht alle möglichen Behandlungsfälle abdecken. Begründete Ausnahmen und Abweichungen auf Boden der ärztlichen Erfahrung und Einschätzung der individuellen Situation sind demnach selbstverständlich möglich.

Für die individuelle Entscheidung zu einer Rekanalisationstherapie ist nicht so sehr das Ausmaß der neurologischen Symptome entscheidend, sondern das Ausmaß der Behinderung, die der Patient dadurch hat. Daher sind die im Weiteren angegebenen Grenzen des NIHSS nur als Hinweis und nicht absolut zu verstehen. Per definitionem gibt es kein geringes neurologisches Defizit.

Zur Rekanalisation stehen die systemische Thrombolyse mit rt-PA und neuroradiologische interventionelle Verfahren zur Verfügung. Für die systemische Thrombolyse gelten eine Vielzahl von Einschränkungen und hausspezifische Ausnahmeregelungen (siehe C.1 und C.2). Die mechanische Thrombektomie (siehe C.3) kann nach neueren Studiendaten auch bis zu 24 Std. nach Symptombeginn wirksam sein. Für uns gilt daher, dass bei **allen Schlaganfallpatienten innerhalb eines 9 Std Zeitfensters, allen schwerer betroffenen Schlaganfallpatienten (NIHSS mind. 6) innerhalb eines 24 Stunden Zeitfensters** und allen Patienten mit Fluktuation der klinischen Symptomatik die bildgebende Diagnostik auch eine Gefäßdiagnostik umfasst.

Ein Verzeichnis der Versionen mit den jeweiligen Änderungen ist im Anhang (Seite 17) aufgeführt. Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerversion sind in blauer Textfarbe formatiert.

Als wesentliches Qualitätskriterium kann von uns vor Allem die Innerhospital-Zeit („door to needle time“, „door to groin-time“) bis zum Beginn der Rekanalisationstherapie beeinflusst werden. Die „door to needle time“ sollte – unabhängig von der Zeit bis zum Eintreffen in der Notfallambulanz - bei einer Standardlyse (Punkt C.1) **nicht über 30 Minuten** betragen. Die door-to-groin-Zeit bei einer endovaskulären Therapie sollte **weniger als 60 Minuten** betragen.

Was ist neu in dieser Auflage?

- Änderung der Kapitelstruktur; Einführung eines Kapitels zur bildgebenden Diagnostik
- Berücksichtigung rezenter Studiendaten zur mechanischen Thrombektomie
- Überarbeitung des Abschnitts zur systemischen Thrombolyse im unklaren Zeitfenster

B. Bildgebende Diagnostik

Bei allen Patienten mit Schlaganfallverdacht erfolgt eine umgehende neuroradiologische Diagnostik mit dem Ziel die zerebralen Ischämie nachzuweisen, bzw. Differentialdiagnosen (ICB, SAB, etc.) auszuschließen, und Behandlungsoptionen (systemische Thrombolyse, mechanische Rekanalisation, Studienteilnahme) festzulegen.

Die Diagnostik soll zeitnah (anzustreben innerhalb von 15 Minuten nach Aufnahme in der Notfallambulanz) erfolgen und präzise sein (d.h. die Fragestellungen beantworten ohne unnötig Zeit zu benötigen).

Die Auswahl der Diagnostik richtet sich mind. nach dem Zeitfenster, dem klinischen Schweregrad und dem Therapieziel.

Nativ-CT	Beurteilung der Infarkt-Frühzeichen inkl. automatischer e-ASPECTS Auswertung
CT-Angiografie	Bei allen Patienten, falls daraus eine therapeutische Konsequenz erwachsen könnte: <ul style="list-style-type: none">- Im 9 Std Zeitfenster¹ unabhängig vom Schweregrad- Im Zeitfenster zwischen 9 und 24 Std wenn NIHSS \geq6- Bei unklarem Zeitfenster- Bei Fluktuation der klinischen Symptomatik
Perfusions-CT	<ul style="list-style-type: none">- Bei unklarem Zeitfenster und unauffälligem Nativ-CT (d.h. keine die klinischen Symptome erklärenden Infarktfrühzeichen), oder- Bei Zweifel an der Schlaganfalldiagnose- Bei Zweifel an der Nutzen-Risiko-Relation (z.B. bei Patienten mit vorbestehender Behinderung)- Im erweiterten Zeitfenster vor möglicher Intervention
MRT (inkl. ceMRA und Perfusion!)	Im unklaren Zeitfenster, wenn die Möglichkeit besteht, dass weniger als 4 Std seit Symptombeginn vergangen sind. Bei Hirnstamminfarkten und Zweifeln an der Therapieindikation

Der diagnostische Ablauf ist auch im Therapie-Schema (↔ Anhang) wiedergegeben.

¹ Damit ist die Dauer seit dem letzten Zeitpunkt gemeint, an dem der Patient ohne Symptome des akuten Schlaganfalls gesehen worden ist („last seen well“)

C. Supratentorielle Ischämien

Hierzu zählen Ischämien in den Territorien der A. carotis interna, A. cerebri media, A. cerebri anterior und der A. cerebri posterior.

C.1. Systemische Lysetherapie nach Zulassungskriterien

C.1.1. Voraussetzung/Indikation

Zeitintervall²: <4,5h

Klinik: "Media-Syndrom" mit Risiko einer Behinderung (auch isolierte Aphasie, Hemianopsie, etc.)

C.1.2. Kontraindikationen gemäß Zulassung (Ausschnitt, siehe auch Liste im Anhang und Abschnitt C.2)

Hirnblutung in der Anamnese	absolut
nicht behandelbarer Blutdruck >185/110mmHg	absolut
intrakranielle oder intraspinale OP letzte 3 Monate	absolut
manifeste oder kurz zurückliegende schwere Blutung	absolut
bakterielle Endokarditis, Perikarditis, Meningitis	absolut
Entbindung in den letzten 10 Tagen	absolut
nachgewiesene ulzerative Erkrankung im Gastrointestinaltrakt	absolut
Ösophagusvarizen	absolut
akute Pankreatitis	absolut
INR >1,7	absolut
Einnahme von Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) in den letzten 48 Stunden (oder Verlängerung der aPTT, Thrombinzeit, erhöhte Dabigatran-Konzentration bzw. substanzspezifische Faktor Xa Aktivität (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)	relativ, ↳C.2.3
unversorgtes intrakranielles Aneurysma (<6mm) oder AVM ohne anamnestische Blutung	relativ
Thrombozytenzahl <100.000/µl	relativ
Zeitfenster unklar, wake up stroke	relativ, ↳ C.2.1
Alter <16 Jahre	relativ
schweres Mediasyndrom (Hemiplegie, fixierte Kopf- und / oder Blickwendung, Sopor oder Koma)	relativ, ↳ C.2
Schlaganfall in den letzten drei Monaten	relativ
Blutglukose <50 mg/dl oder >400 mg/dl	relativ
geringfügige neurologische Defizite oder Symptome, die sich rasch bessern	relativ, ↳ C.2.4
Krampfanfall bei Symptombeginn	relativ, ↳0
Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko	relativ
Diabetes und früherer Schlaganfall in der Anamnese	sehr relativ
Schädelhirntrauma oder großer Operation in den letzten 3 Monaten	sehr relativ

² Damit ist die Dauer seit dem letzten Zeitpunkt gemeint, an dem der Patient ohne Symptome des akuten Schlaganfalls gesehen worden ist („last seen well“)

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (Version Juli 2018)

Anmerkung: Die Angaben in der zweiten Spalte weisen darauf hin, wie sehr Ausschlusskriterien hausintern berücksichtigt werden sollen (→ C.2).

Auch bei „Verletzung“ eines relativen Ausschlusskriteriums handelt es sich aber um eine Off-Label Anwendung mit erhöhter Aufklärungs- und Dokumentationspflicht.

Seit November 2011 besteht die Zulassung für rtPA (Actilyse®) bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Je später man im Zeitfenster behandelt, desto strikter sollte man sich jedoch an die Zulassungskriterien halten.

Die Lysetherapie kann bei fehlendem Hinweisen auf eine Gerinnungsstörung /Antikoagulation auch vor Erhalt der Laborwerte begonnen werden, muss dann aber bei im Verlauf festgestellter relevanter Normabweichung ggfs. abgebrochen werden.

C.1.3. Durchführung

- Sofortige Information der Neuroradiologie bei Eintreffen eines potentiellen Lyse-/Rekanalisations-Patienten
- Blutuntersuchung als Notfall-Labor
- Blutdruck-Check (**Vorgabe** <185/110mmHg), konsequentes Einhalten dieser Grenze vor, während und über 24 Stunden nach systemischer Thrombolyse (ggfs. Senkung mit z.B. Ebrantil® i.v.). Das Unterbrechen der rtPA-Infusion bei kurzfristiger Überschreitung dieser Grenze ist **nicht sinnvoll / notwendig**. Können die Blutdruckziele nicht eingehalten werden, ist die systemische Lysetherapie abzubrechen.
- Anschluss an den Überwachungsmonitor und Ausdruck eines EKG-Streifens.
- Bei Patienten mit Vorhofflimmern soll die Medikamentenanamnese konsequent erhoben werden. Wenn dies nicht möglich ist, kann die rt-PA-Lyse im Falle einer normalen Thrombinzeit, einer normalen Ecarin Clotting Time und normaler substanzspezifischer anti-Xa-Aktivitäten durchgeführt werden (natürlich unter Beachtung aller zuvor und im Folgenden genannten Kriterien, sie auch Schema auf S. 15). Bei Verdacht oder Hinweisen auf eine Marcumar®-Einnahme ist die INR mittels CoaguChek®/Xprecia® zu überprüfen; bis zu einer INR von 1,7 ist die systemische Lysetherapie zulässig (Rizos 2009). Bei Patienten mit bekannter NOAK-Einnahme ist der letzte Einnahmezeitpunkt zu erfassen und die spezifischen Tests durchzuführen. Expertensbasiert wird eine Lysetherapie bis zu Werten von 30ng/ml (für Apixaban, Dabigartran, Rivaroxaban) bzw. 0,3 U/ml (für Edoxaban) empfohlen
- Aufklärungsbogen (liegt in der NFA) ausfüllen (inkl. Patientendaten-Aufkleber) und unterschreiben sowie von Pat. oder Begleitperson unterschreiben lassen
- Start der Behandlung nach Möglichkeit im CT / MRT; der Zeitpunkt der Bolusinjektion ist zu dokumentieren³.
- Actilyse®: i.v., 0,9 mg/kg KG (max 90 mg). Bolus von 10% über 1 bis 2 min, Rest mittels Perfusor über eine Stunde unmittelbar nach dem Bolus (→ Tabelle E)
- Bei Patienten mit mutmaßlich deutlich erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. schwere Mikroangiopathie, duale Plättchenhemmung) kann die Gabe einer reduzierten rtPA-Dosis von 0,6mg/kgKG (max. 60mg; → Tabelle E) erwogen werden (Anderson 2016)

Anmerkungen: Bei allen Lysepatienten ist zu evaluieren, ob eine mechanische Thrombektomie in Betracht kommt.

³ Natürlich ist auch möglichst genaue der Zeitpunkt des Symptombeginns oder des Auffindens zu dokumentieren

Seltene Nebenwirkung von rt-PA: oropharyngeales Angioödem: Therapie rtPA umgehend stoppen, 250 mg Prednisolin (Decortin H®), 4mg Clemastin (2 x 2mg Tavegil®), 100mg Ranitidin (2x50mg Ranitic®), engmaschige Atemwegskontrolle, ggfs. Schutzintubation.

C.1.4. Nachbehandlung

Aufnahme auf die Stroke Unit (Neuro 5) oder Intensivstation 2 (Neuro 4).

Kontroll-Bildgebung nach 20-36 Stunden oder bei klinischer Verschlechterung.

Kein ASS und Heparin in höheren Dosen innerhalb der ersten 24 Stunden, bis zu 10.000 IE Heparin zur Thromboseprophylaxe zulässig, dies (oder eine äquivalente Dosis LMWH) sollte bei relevanter Beinparese (KG 0-2/5) gegeben werden

Information und Aufklärung über „FAST“.

Eintragen der Therapiezeiten auf Registerblatt 2 des QS-Bogen im ISH.

C.2. Systemische Lysetherapie außerhalb der Zulassung (Off-Label)

Die systemische Lysetherapie außerhalb der (engen) Zulassungskriterien (↳ C.1) bedingt als Off-Label-Therapie im Sinne eines individuellen Heilversuchs eine verstärkte Patienteninformation und Aufklärung (↳ G). Falls dies nicht möglich ist, ist zumindest(!) zu dokumentieren, von wem und warum dennoch die Lyseindikation gestellt wurde und vom wem sie wann begonnen wurde (Zeitpunkt der Bolusgabe).

C.2.1. Zeitfenster unbekannt (Wake up stroke)

Eine systemische Lysetherapie – ggfs. vor einer mechanischen Thrombektomie – erfolgt nur, wenn ausreichend sichergestellt ist, dass noch kein vollständig demarkierter Infarkt vorliegt. Die Schnittbild-Diagnostik hierfür erfolgt– wegen der positiven Ergebnisse der WAKE-UP-Studie (Thomalla et al. 2018)- in der Regel durch ein Schlaganfall-MRT. In Ausnahmefällen kann dies durch ein multimodales CT ersetzt werden. Die systemische Lysetherapie nach dem oben beschriebenen Schema (↳C.1.3, C.2) erfolgt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Maximale Zeit seit Symptomwahrnehmung < 4 Std, last seen well > 4,5 Std
- Akuter Infarkt (DWI, Nativ-CT) ASPECT>5, <70 ml Infarktkern
- Infarkt nicht vollständig in der T2/FLAIR-Sequenz (resp. Nativ-CT) demarkiert
- NIHSS ≤ 25
- Keine absolute Kontraindikation gegen iv rtPA

C.2.2. Orale Antikoagulation

Marcumar-Pat. können bis zu einer INR von 1,7 systemisch mit einer systemischen Lysetherapie behandelt werden.

Bei **Dabigatran**-Einnahme besteht die Möglichkeit einer Antagonisierung mit Idarucizumab. Bei bestehender Lyseindikation und fehlender Möglichkeit einer zeitnahen Thrombektomie (oder erfolgloser Thrombektomie im Zeitfenster) sollte die rtPA-Therapie nach Antagonisierung erwogen werden. Dafür wird Idarucizumab (Praxbind®) 2x2,5 g gegeben und 5 Minuten nach Gabe der 2. Dosis mit der rtPA-Gabe begonnen (dies ist im Übrigen durch die Zulassung beider Medikamente gedeckt) (siehe Schema auf Seite 15). Dieses Vorgehen kann auch bei Zuweisungen von extern zur mechanischen Thrombektomie empfohlen werden.

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (Version Juli 2018)

Für Patienten, die effektiv mit einem **Faktor-Xa-Antagonisten** (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) behandelt werden, steht einzig die mechanische Thrombektomie zur Verfügung, eine „Antagonisierung“ mit PPSB erfolgt in diesen Fällen nicht!

C.2.3. Patienten mit fluktuierender Symptomatik, rascher Besserung, oder geringen Symptomen

Patienten, bei denen sich die Symptome bessern, aber bei denen noch ein behinderndes neurologisches Defizit vorliegt, werden entsprechend des Vorgenannten umgehend lysiert, da sie ein hohes Risiko einer sekundären Verschlechterung haben (Barber 2001, Köhrmann 2009). Frühzeitig ist die Ursache der Fluktuation mittels MRT/MRA oder multimodalem CT (mind. CT-Angiografie) zu klären.

Auch Patienten mit einem geringen neurologischen Defizit, sollen eine Bildgebung inkl. Gefäßdiagnostik erhalten und ggfs. einer Rekanalisationstherapie zugeführt werden. Je geringer die Symptome und die daraus resultierende wahrscheinlichen Behinderung, desto mehr Bedeutung gewinnen mögliche Kontraindikationen (→ C.1.2).

C.2.4. Krampfanfall beim Auftreten der Schlaganfallsymptome

Durchführung eines multimodalen CCT oder eines Schlaganfall-MRT und Lyse anhand der unter C.2.1 aufgeführten Kriterien. Die Lyse von sog. „stroke-mimics“ in schwierigen Zweifelsfällen (z.B. Anfall + Todd'sche Parese) erscheint ausreichend sicher zu sein (Zinstok 2013).

C.2.5. Andere Ausschlusskriterien verletzt

Siehe auch Kommentare in der zweiten Spalte der Tabelle in Abschnitt C.1.2.

Je jünger der Patient, je kürzer das Zeitfenster und je stärker der Patient von dem Schlaganfall betroffen ist, desto eher sollte die Indikation zur Rekanalisationstherapie gestellt werden; in der Regel auf Basis eines multimodalen CTs oder eines Schlaganfall-MRT.

C.2.6. Konsil-Lyse

Bei Anfragen von außerhalb, bei denen eine persönliche oder teleneurologische Untersuchung des Patienten nicht möglich ist, richtet sich die Indikationsstellung und Therapieempfehlung streng nach den Zulassungskriterien. Eine Thrombolyse im Zeitfenster jenseits von 4,5 Stunden /im unklaren Zeitfenster wird demnach **nicht** empfohlen, allerdings natürliche die Übernahme zur mechanischen Thrombektomie. Zeitfenster, (relative) Kontraindikationen, Vorzustand und eventueller Behandlungswunsch des Patienten sowie die bisherigen Bildgebungsbefunde sollten vor Übernahme klar erfragt werden und sich an unserem Standard orientieren.

C.3. Endovaskuläre Schlaganfalltherapie (EST)

Die randomisierten Studien zum Vergleich der endovaskulären Schlaganfalltherapie im Sinne der mechanischen Thrombektomie (MT) mit der Standardtherapie (in der Mehrzahl der Fälle inkl. systemischer Thrombolyse) haben bei gut selektierten Patienten eine deutliche Überlegenheit (NNT 2-3) der EST gezeigt (Goyal 2016). Im Gegensatz zur systemischen Thrombolyse gibt es kaum klinische Kontraindikationen für eine EST.

C.3.1. *Indikation / Diagnostik*

Entscheidendes Kriterium zur Indikationsstellung ist das Ausmaß des irreversibel infarzierten Hirngewebes, bestimmt als Infarktfrühzeichen (Hypodensität, Schwellung) im Nativ-CT (unter Verwendung des eASPECT-Tools). Patienten mit einem ASPECTS Score von <6 (entsprechend etwa >70ml Infarktkern) sollten nur nach individueller interdisziplinärer Nutzen-/Risikoabwägung oder im Rahmen von Studien (z.B. TENSION) endovaskulär behandelt werden.

Die EST ist nach den Ergebnissen der DAWN Studie auch im 6-24 Std oder unklarem Zeitfenster wirksam, wenn der NIHSS ≥ 10 , ein M1 oder Carotis-T-Verschluss besteht und nur ein kleiner Infarkt (max. 50ml, im Detail abhängig von Alter und NIHSS) vorliegt. In der DEFUSE-3 Studie profitierten Patienten bis zu 16 Std nach „last seen well“ mit Infarkten bis 70ml und einer um mind. 80% und mind. 15 ml größeren Perfusionsstörung. In beiden Studien erfolgte die Auswertung des Perfusions-CT mit einer kommerziellen Software (RAPID), die hier nicht zur Verfügung steht. Stattdessen wird die Ausdehnung der akuten Ischämie anhand des ASPECTS (unter zu Hilfenahme des eASPECT-Tools) abgeschätzt und in Relation zum Territorium des verschlossenen Gefäßes und der Schwere des neurologischen Syndroms gesetzt. Falls das gesamte von einem verschlossenen Gefäß versorgte Hirngewebe irreversibel geschädigt ist, erfolgt kein Rekanalisationsversuch mehr. Auch im erweiterten Zeitfenster sollte die Behandlung so schnell wie möglich erfolgen, da der Therapieeffekt trotz „mismatch“ über die Zeit hinweg abnimmt.

Bei Patienten mit „minor stroke“ (NIHSS<6) und großem Gefäßverschluss erscheint eine frühe EST sinnvoller als eine nach klinischer Verschlechterung (Messer et al., AJNR, 2017). Ggf. kann die Indikation für eine frühe EST mit einem „Stresstest“ der Kollateralen, dem sog. „Heads-Up-Test“ erhärtet werden (Ali et al., Intervent Neurolog, 2017).

Die Indikation zur mechanischen Rekanalisation wird in Absprache zwischen Neuroradiologie und Neurologie auf Oberarztbene gestellt. Der indikationsstellende neurologische Oberarzt soll sich die Schnittbilddiagnostik persönlich ansehen.

C.3.2. *Durchführung*

Wenn keine relevante Kontraindikation (\rightarrow C.1, C.2) vorliegt, soll vor der EST eine systemische Thrombolyse mit rtPA (übliches Dosisregime (0,9 mg/kg; ≤ 90 mg), 10% Bolus, 1 Stunde Infusionsdauer, \rightarrow E)⁴ als sog. bridging-Therapie erfolgen. Die systemische Lysetherapie sollte nach entsprechender Vorbereitung möglichst früh, d.h. noch im CT/MRT begonnen werden.

Der Arzt der Intensivstation (37782) ist möglichst frühzeitig zu informieren, d. h. wenn die Indikation zur CTA gestellt wird (siehe SOP Endovaskuläre Schlaganfall-Therapie im Anhang G).

⁴ Siehe auch Anmerkung zur „low-dose“-Lyse in Abschnitt C.1.3

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (Version Juli 2018)

Bis zur Stellung der Indikation zur EST ist der Dienstarzt der Notfallambulanz für die Betreuung der Patienten zuständig.

Ob die EST in Sedierung oder Narkose durchgeführt wird, entscheiden der die Intervention begleitende Neurologe und der Interventionalist gemeinsam anhand der in der SOP „Endovaskuläre Schlaganfall-Therapie“ (Anhang G) definierten Kriterien. Bei Anwendung dieser SOP gibt es keinen klaren Vorteil für die eine oder andere Methodik (Schönenberger 2016).

Über die verwendete interventionelle Technik (Aspiration, Stentretreiver) entscheidet der Interventionalist, basierend auf von der Abt. Neuroradiologie formulierten Standards.

Die Gabe eines GpIIb/IIIa-Antagonisten (Tirofiban, Aggrastat®) erfolgt nur in Ausnahmefällen. Falls eine akute antithrombotische Therapie notwendig ist, z.B. im Rahmen einer permanenten Stent-Implantation, ist eine duale Plättchenhemmung mit ASS (500 mg Aspisol® i.v.) und Clopidogrel (600 mg Initialdosis, Magensonde) zu bevorzugen.

Falls eine Bridging-Therapie mit rtPA erfolgte, können in ausgewählten Fällen in den ersten 24 Stunden bis zu 10.000IE Heparin i.v. gegeben werden (mögliche Indikation: Thromboseprophylaxe bei hochgradige Beinparese oder Intubation/Beatmung zur Thromboseprophylaxe). Eine gleichzeitige PTT-wirksame Heparin-Gabe sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen.

D. Infratentorielle Ischämien

Hierzu zählen Infarkte im Versorgungsgebiete der Aa. vertebrales und der A. basilaris.

D.1. Voraussetzungen

Zeitintervall: <4,5 Stunden, bei Basilarisverschluss bis 6 Stunden (in Einzelfällen bis 12 Stunden)
Verlängerung des Zeitintervalls dann, wenn der Patient bei Beginn der Lyse weniger als 6 Stunden komatös ist und keine Zeichen der irreversiblen Hirnstammschädigung aufweist (Pupillen anisokor und weit, LR ausgefallen, CR ausgefallen, Atemstörung, Kreislaufdysregulation)

Klinik: "Hirnstamm"-Syndrom

D.2. Kontraindikation

Nachweis einer Blutung oder Zeichen einer ausgedehnten irreversiblen Hirnstammschädigung (s.o.) oder einer ausgedehnten Infarzierung in der Bildgebung

D.3. Durchführung

Umgehende Information Neuroradiologie und Übergabe des Patienten an den Kollegen der Intensivstation entsprechend des im Anhang (→G) wiedergegebenen Standards.

Die Rekanalisationstherapie des Basilarisverschlusses soll in einem Bridging-Konzept aus systemischer Thrombolyse (analog C.3.2) und mechanischer Thrombektomie erfolgen.

Die Gabe eines GPIIb/IIIa Antagonisten erfolgt nur in Ausnahmefällen (z.B. bei intravasalem Verbleib des Stents) und in Absprache mit den behandelnden Neuroradiologen (→ C.3)

Bei Patienten mit Hirnstamminfarkt ohne Basilarisverschluss erfolgt innerhalb des 4,5 Std Zeitfensters eine systemische Thrombolyse gemäß den Ausführungen unter C.2.

E. Dosierungstabelle

KG	Actilyse® 0,9 mg/kg KG			Actilyse® 0,6 mg/kg KG			Aggrastat® 50 µg/ml	
	Dosis [mg]	Bolus [ml]	Infusion [ml/h]	Dosis [mg]	Bolus [ml]	Infusion [ml/h]	Bolus (30Min) [ml/h] ¹	Infusion (12 Std) [ml/h] ¹
50	45	4,5	40,5	30	3,0	27,0	24	6,0
55	49,5	5,0	44,6	33	3,3	29,7	26	6,6
60	54	5,4	48,6	36	3,6	32,4	29	7,2
65	58,5	5,9	52,7	39	3,9	35,1	31	7,8
70	63	6,3	56,7	42	4,2	37,8	34	8,4
75	67,5	6,8	60,8	45	4,5	40,5	36	9,0
80	72	7,2	64,8	48	4,8	43,2	38	9,6
85	76,5	7,7	68,9	51	5,1	45,9	41	10,2
90	81	8,1	72,9	54	5,4	48,5	43	10,8
95	85,5	8,6	77,0	57	5,7	51,3	46	11,4
100	90	9,0	81,0	60	6,0	54,0	48	12,0
>100	90	9,0	81,0	60	6,0	54,0	48	12,0

1: Bei schwerer Niereninsuffizienz Halbierung der Laufrate; insbes. für Aggrastat® wird auch auf die Fachinfo (→AID) hingewiesen.

F. Literaturempfehlungen

Albers, G.W., M.P. Marks, S. Kemp, et al., Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018.

Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarria VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J, Investigators E, Coordinators. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *The New England journal of medicine* 2016;374:2313-23

Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001 Apr 24;56(8):1015-20.

Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke Treatment with Alteplase Given 3.0-4.5 h After Onset of Acute Ischaemic Stroke (ECASS III): Additional Outcomes and Subgroup Analysis of a Randomised Controlled Trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:1095-1102

Borst J, Berkhemer OA, Roos YB, van Bavel E, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, van Walderveen MA, Lingsma HF, van der Lugt A, Dippel DW, Yoo AJ, Marquering HA, Majoie CB, investigators MC. Value of Computed Tomographic Perfusion-Based Patient Selection for Intra-Arterial Acute Ischemic Stroke Treatment. *Stroke* 2015;46:3375-3382

Emberson J. et al for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group: 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

Frank B, Fulton RL, Lees KR, Collaborators V. The effect of time to treatment on outcome in very elderly thrombolysed stroke patients. *Int J Stroke* 2014;9:591-596

Gilgen MD, Klimek D, Liesirova KT, Meisterernst J, Klinger-Gratz PP, Schroth G, Mordasini P, Hsieh K, Slotboom J, Heldner MR, Broeg-Morvay A, Mono ML, Fischer U, Mattle HP, Arnold M, Gralla J, El-Koussy M, Jung S. Younger Stroke Patients With Large Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesions May Benefit From Endovascular Treatment. *Stroke* 2015;46:2510-2516

Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Davalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millan M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Roman LS, Ribo M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG, collaborators H. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387:1723-1731

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours After Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329

IST-3 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(9834): 2352-2363.

**SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
(Version Juli 2018)**

Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. The New England journal of medicine 2017.

Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringleb PA, Hacke W, Veltkamp R. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. Stroke 2009;40:3547-3551

Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:1986-96.

Thomalla G, et al.: NEJM 2018: epub May

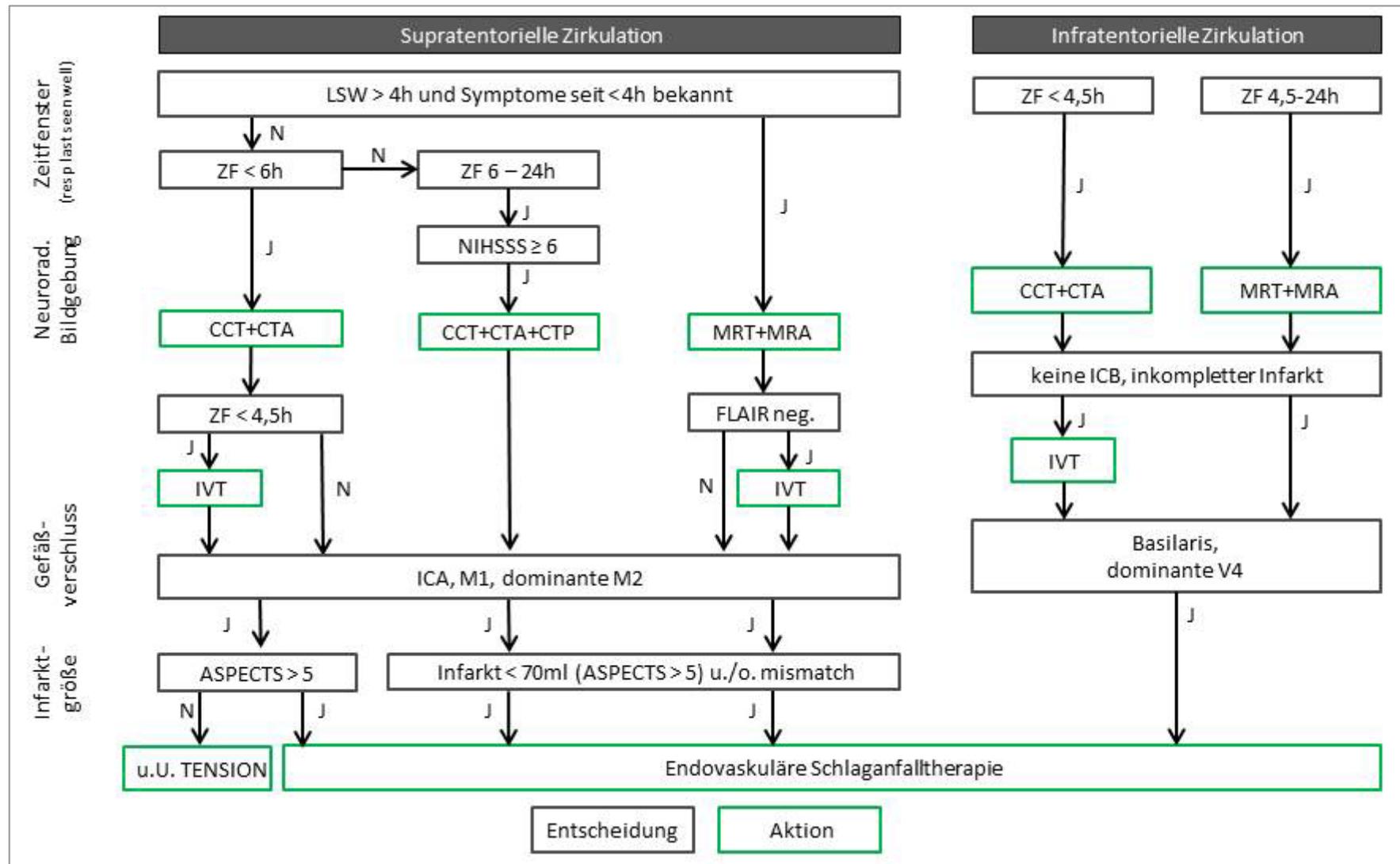
Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST): An observational study. Lancet 2007;369:275-282

Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable Analysis of Outcome Predictors and Adjustment of Main Outcome Results to Baseline Data Profile in Randomized Controlled Trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). Stroke 2008;39:3316-22.

Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, Lyrer PA, Ringleb PA, Artto V, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. Stroke. 2013 Apr;44(4):1080-4.

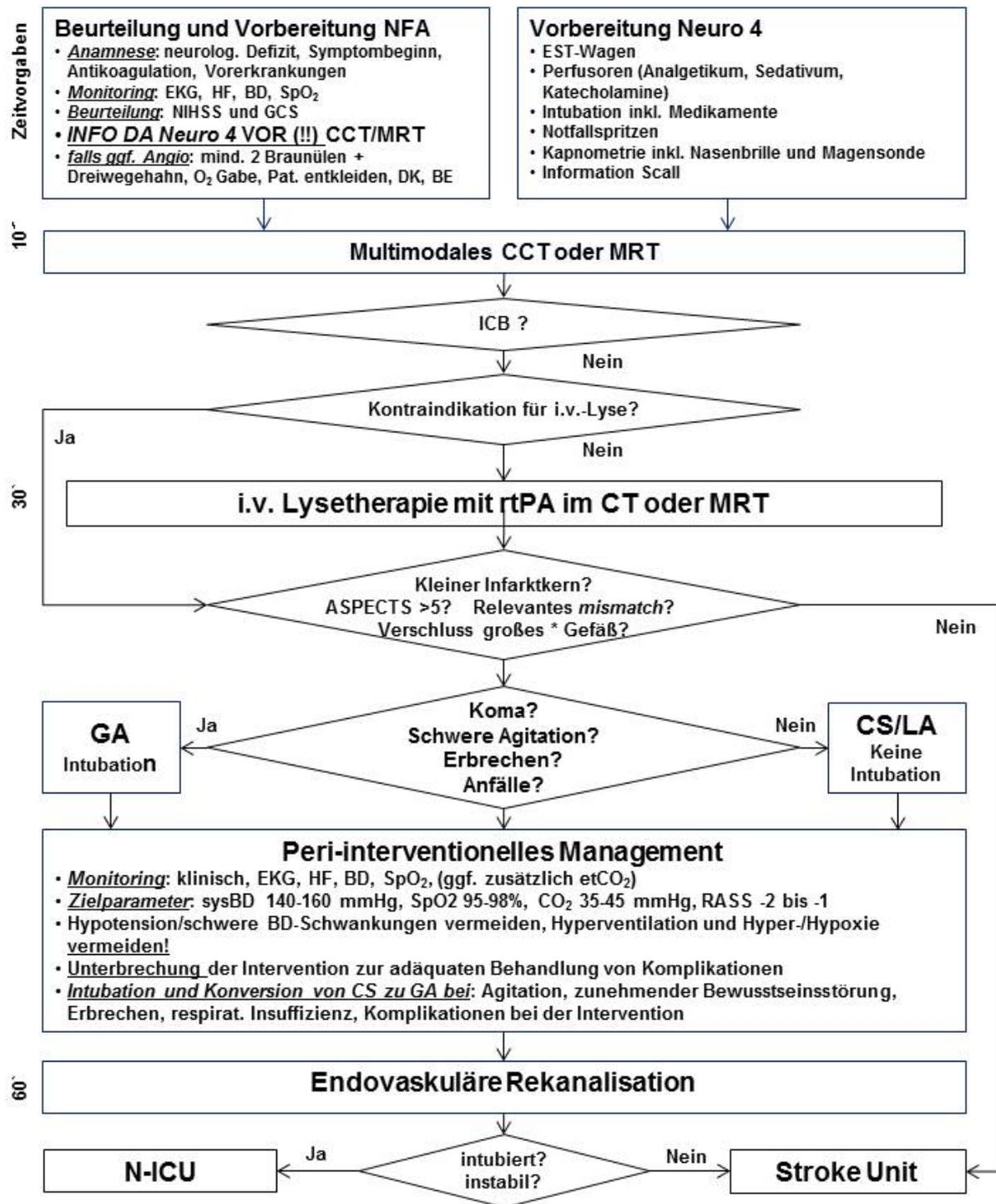
G. Anhänge

Rekanalisationstherapie-Schema



**SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
(Version Juli 2018)**

SOP Endovaskuläre Schlaganfall-Therapie (EST)



* Großes Gefäß: ACI, M1, (dominante M2), BA, (dominante oder bds) VA, ggfs. Einzelfall-Entscheidung

Schönenberger/Bösel/Ringleb 06/2016

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
(Version Juli 2018)

Rekanalisationstherapie bei bekannter oder vermuteter Einnahme eines dOAC in den letzten 48 Stunden

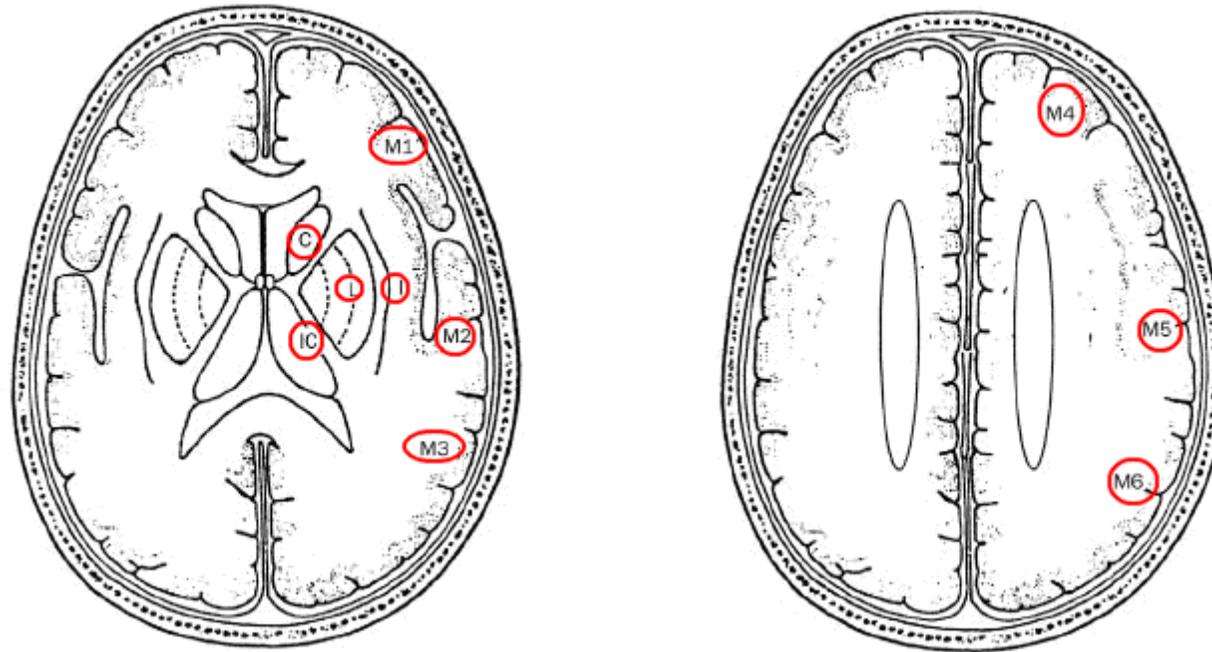
Abnahme Standard-Gerinnung Notfallambulanz: aPP, INR; Thrombinzeit

Zusätzliche Bestimmungen (Routine 1, digital nachmelden)

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Zusatzbestimmung	Dabigatran-Konzentration	Anti-Xa-Aktivität (Rivaroxaban)	Anti-Xa-Aktivität (Apixaban)	Anti-Xa-Aktivität (Edoxaban)
i.v.-Lyse, wenn	TT < 66s und aPTT < 35s / Dg-Konzentration < 0,03 µg/ml	aXa-Rivaroxaban < 30 ng/ml	aXa-Apixaban < 30 ng/ml	aXa-Edoxaban < 30 ng/ml
Alternative	Antagonisierung mit Idarucizumab (Praxbind®) 2x2,5g und anschließend rtPA +/- EST	EST	EST	EST

Ersteller: Dr. Jan Purrucker | P. Ringleb

ASPECT-Score (Alberta Stroke Program Early CT Score)



Jede normale Region wird mit 1, jede pathologische mit 0 gewertet.
Somit ergibt sich ein Wert von 10 für ein CT/MRT ohne Infarkt im Mediaterritorium bzw. von 0 für einen kompletten Mediaterritorialinfarkt.

**SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
(Version Juli 2018)**

Versionsverzeichnis:

Datum	Änderung
2008	Erstfassung
Jan 2010	Präzisierung über die Off-Label-Lyse (Abschnitt C.2) und die Bridging-Behandlung (Abschnitt C.2)
Nov 2010	Anpassung der Abschnitte über die invasive Lysetherapie
Okt 2011	Ergänzungen zum Umgang mit den neueren oralen Antikoagulantien und weitere Konkretisierungen zur invasiven Lyse.
Aug 2012	Umstellung der Akutbildgebung auf primäres MRT
Nov 2014	Umbenennung der SOP und Modifikation der Gliederung Umstellung der Akutbildgebung auf multimodales CCT Genauere Beschreibung endovaskulärer Rekanalisationsverfahren Integration der Studien (ECASS4, WakeUp, SIESTA) Integration des Schemas „Thrombolyse bei dOAC Einnahme“ Entfernung der Neuroradiologischen MRT-SOP Aktualisierung der Schnellintubations-SOP
Juni 2016	Verweis auf Idaruzizumab Neue SOP Endovascular Stroke Treatment (EST) neues Schema zur Rekanalisation unter NOAC Integration der Low-Dose-Lyse sprachliche Verbesserungen QS-Tabelle zur Zeiten-Dokumentation
Januar 2018	Einfügen des Kapitels B zur bildgebenden Diagnostik Integration DAWN, DEFUSE-3
Juli 2018	Überarbeitung des Abschnittes zu systemischen Lyse im unklaren Zeitfenster (C.2.1)

Checkliste Lysetherapie, Neurologie Heidelberg

Patientenaufkleber

Symptombeginn: ____ . ____ . 20 ____ : ____ Uhr

sicher geschätzt

unklar (last seen well ____ : ____ Uhr)

Absolute Ausschlusskriterien einer i.v.-Lyse (Gruppe A)

	JA	NEIN
Hirnblutung im CCT/MRT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hirnblutung in der Anamnese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
manifeste oder kurz zurückliegende schwere Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptome einer Subarachnoidalblutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht behandelbarer Blutdruck >185/110mmHg.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intrakranielle oder intraspinale OP letzte 3 Monate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einnahme von Marcumar® mit INR >1,7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
wesentliche Blutgerinnungsstörung innerhalb der letzten 6 Monate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bakterielle Endokarditis, Perikarditis, Meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entbindung in den letzten 10 Tagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nachgewiesene - nicht abgeheilte - ulzerative Erkrankung im Gastrointestinaltrakt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ösophagusvarizen, akute Pankreatitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
schwere Lebererkrankung.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Relative Ausschlusskriterien einer i.v.-Lyse (Gruppe B)

	JA	NEIN
Zeitfenster >4,5 Stunden.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeitfenster unklar, wake up stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alter <16Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
schweres Mediasyndrom (Hemiplegie, fixierte Kopf- und / oder Blickwendung, Sopor oder Koma)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einnahme von Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban o.ä. in den letzten 48 Std.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heparin-gabe ≤48 Std. und PTT-Verlängerung.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thrombozytenzahl <100.000/µl.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blutglukose <50 mg/dl oder >400 mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intrakranielles unversorgtes Aneurysma <6mm, bekannte AVM (ohne anamnestiche Blutung!!!)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
geringfügige neurologische Defizite oder Symptome, die sich rasch bessern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krampfanfall bei Symptombeginn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
größere Operationen oder schwere Traumen <3 Monate (Rücksprache mit Fach-Kollegen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetiker mit Schlaganfall in der Anamnese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schädelhirntrauma in den letzten 3 Monaten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kurz zurückliegende (<10 Tage) traumatische externe Herzmassage, kurz zurückliegende.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Punktion eines nicht komprimierbaren Blutgefäßes (z.B. Vena subclavia oder -jugularis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Therapie gemäß Zulassung (keine der obigen Fragen mit „Ja“ beantwortet)

Therapie als individueller Heilversuch (mind. eine der Fragen aus Gruppe B mit „Ja“ beantwortet),

Begründung: _____

Indikationsstellender Facharzt: _____

Name / Unterschrift: _____

Checkliste Lysetherapie, Neurologie Heidelberg

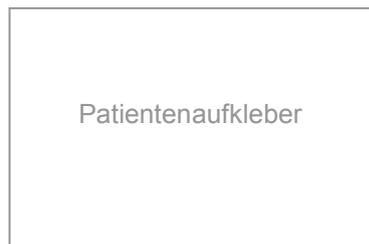
Patientenaufkleber

Tabelle zur Dokumentation von Kernzeiten

Erste Bildgebung	
Bolusgabe rtPA	
Infusionsstart rtPA	
Übergabe AcuteStrokeTeam	
Leistenpunktion	
Erste Darstellung Zielgefäß	
Erste Passage	
Letzte Passage	
Sonstiges: _____	

Aufklärung und Einwilligung zur Rekanalisationstherapie bei akutem Hirninfarkt

Werte Patientin, werter Patient,



Ihr Schlaganfall soll mit dem Arzneimittel Alteplase (rt-PA) behandelt werden. Alteplase greift in den Blutgerinnungsprozess ein und kann dafür sorgen, dass ein Blutgerinnsel aufgelöst wird, das ein Blutgefäß im Kopf verstopft. Die Wirksamkeit der Gerinnselauflösung (Lysetherapie) mit Alteplase (rt-PA) beim akuten Hirninfarkt ist in klinischen Studien gut belegt. Daher ist die Lysebehandlung mit Alteplase innerhalb von 4,5 Stunden nach Auftreten der Beschwerden zugelassen. In Europa wurde diese Therapie bereits bei über 50.000 Patienten durchgeführt.

Häufigere Nebenwirkungen (1-10%) sind Blutungskomplikationen in Form von Nasenbluten, Blutergüssen an Einstichstellen sowie Hirnblutungen. Hirnblutungen treten insges. bei etwa jedem 10. Betroffenen auf, sind aber in der Hälfte der Fälle klein und führen nicht zu einer Zunahme der körperlichen Beschwerden. Bei etwa jedem 20.-30. Betroffenen (3-5%) kommt es jedoch zur Verstärkung der Beschwerden durch die Blutung. Manchmal sind Bluttransfusionen notwendig. Bei etwa jedem 50.-100. Betroffenen (1-2%) verläuft eine Lyse-assoziierte Blutung tödlich.

Seltene Nebenwirkungen (<1%) sind allergische Reaktionen mit Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall. Als **sehr seltene Nebenwirkung** (<0,1%) sind grundsätzlich schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock zu nennen.

Folgende Lysetherapie soll vorgenommen werden:

i.v.-Lysetherapie im Rahmen der Zulassung, Zeitfenster 0-4,5 Stunden	
i.v.-Lysetherapie außerhalb der Zulassung als individueller Heilversuch	

Einwilligungserklärung

Ich habe die von Frau/Herrn unternommene Aufklärung über Art und Durchführung sowie Risiken der betreffenden Behandlung verstanden und hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen; die von mir gestellten Fragen wurden beantwortet.

	Ich willige in die geplante Behandlung ein
	Ich lehne die geplante Behandlung ab

Datum, Unterschrift Patient

Datum, Unterschrift Arzt/Ärztin

Notfallindikation zur Lysetherapie

Die Patientin/der Patient war aufgrund folgender Defizite nicht vollständig einwilligungsfähig:

Sprachstörung Bewusstseinsstörung anderes _____

Aufgrund der guten Heilungschancen im vorliegenden Fall soll die Lysetherapie daher als Notfallindikation durchgeführt werden. Folgende Angehörige / Begleitpersonen wurden über die geplante Therapie zusätzlich aufgeklärt und im Sinne des Patienten in die Entscheidung einbezogen:

Datum, Name und Unterschrift der Begleitperson: _____

NIH Stroke Scale

Patientenaufkleber

Erfassung: ____ . ____ . 20 ____ : ____ Uhr

- 1a Vigilanz:** [wach, unmittelbar antwortend = 0; benommen, aber durch geringe Stimulation zu Reaktionen zu bewegen = 1; Sopor, bedarf starker oder schmerzhafter Stimuli = 2; Koma = 3] _____
- 1b Orientierung (Monat / Alter):** [beide Antworten korrekt = 0; eine Antwort korrekt = 1; beide Antworten falsch oder keine Antwort = 2] _____
- 1c Reaktion auf Aufforderung (Augen öffnen, Faust schließen; ggfs. Pantomime)** [beides korrekt = 0; eine korrekt = 1; keine Reaktion, inkorrekt Handlung = 2] _____
- 2 Blickmotorik:** [normal = 0; partielle Blickparese; auch bei einäugiger Parese = 1; komplette Blickparese (auch bei OCR) = 2] _____
- 3 Gesichtsfeld:** [frei = 0; inkomplette Hemianopsie = 1; komplette Hemianopsie = 2; blind, auch kortikale Blindheit = 3] _____
- 4 Faziale Parese:** [normal = 0; gering (Mund) = 1; mäßig (auch Auge) = 2; komplett = 3] _____
- 5a Armhalteversuch rechts:** [unauffällig (KG5) = 0; Absinken nicht bis auf die Unterlage innerhalb von 10 Sek. (KG 4-5) = 1; Anheben möglich (KG 3-4) = 2; Anheben unmöglich (KG<3) = 3, Plegie = 4; Amputation, Gelenkversteifung = 9] _____
- 5b Armhalteversuch links:** [unauffällig (KG5) = 0; Absinken nicht bis auf die Unterlage innerhalb von 10 Sek. (KG 4-5) = 1; Anheben möglich (KG 3-4) = 2; Anheben unmöglich (KG<3) = 3, Plegie = 4; Amputation, Gelenkversteifung = 9] _____
- 6a Beinhalteversuch rechts:** [unauffällig (KG5) = 0; Absinken nicht bis auf die Unterlage innerhalb von 5 Sek. (KG 4) = 1; Anheben möglich (KG 3-4) = 2; Anheben unmöglich (KG<3) = 3; Plegie = 4; Amputation, Gelenkversteifung = 9] _____
- 6b Beinhalteversuch links:** [unauffällig (KG5) = 0; Absinken nicht bis auf die Unterlage innerhalb von 5 Sek. (KG 4) = 1; Anheben möglich (KG 3-4) = 2; Anheben unmöglich (KG<3) = 3; Plegie = 4; Amputation, Gelenkversteifung = 9] _____
- 7 Extremitätenataxie:** [keine = 0; eine Gliedmaße = 1; beide Gliedmaße = 2] _____
- 8 Sensibilität:** [normal = 0; leicht bis mittelschwer, Berührung wird wahrgenommen (Hypästhesie) = 1; schwer, Berührung wird nicht wahrgenommen (Anästhesie) = 2] _____
- 9 Aphasie:** [normal = 0; leichte bis mittelschwere Aphasie (Wortfindungsstörungen, Paraphasien) = 1; schwere Aphasie, Kommunikation aber noch möglich = 2; stumm, globale Aphasie = 3] _____
- 10 Dysarthrie:** [normal = 0; dysarthrisch, aber noch verständlich = 1; schwer dysarthrisch, kaum zu verstehen = 2; intubiert oder andere mechanische Behinderung = 9] _____
- 11 Auslöschung / Nichtbeachtung:** [normal = 0; partieller Hemineglect, eine Qualität betroffen = 1; kompletter Hemineglect, mehr als eine Qualität betroffen = 2] _____

Summe: [9er werden nicht addiert] _____