



Behandlungsstandard (SOP)

Rekanalisationstherapie

Neurologische Universitätsklinik Heidelberg

Version 29. Juni 2016

Inhalt

A.	Einleitung und Hintergrund.....	1
B.	Supratentorielle Ischämien	2
B.1.	Systemische Lysetherapie nach Zulassungskriterien	2
B.2.	Systemische Lysetherapie außerhalb der Zulassung (Off-Label)	4
B.3.	Endovaskuläre Therapie	6
C.	Hintere Zirkulation	8
C.1.	Voraussetzungen	8
C.2.	Kontraindikation.....	8
C.3.	Diagnostik.....	8
C.4.	Durchführung	8
D.	Dosierungstabelle.....	9
E.	Literaturempfehlungen	9
F.	Anhänge	11

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 also 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.

Ein Verzeichnis der Versionen mit den jeweiligen Änderungen ist im Anhang (Seite 15) 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 B.1) **nicht über 30 Minuten** betragen. Die door-to-groin-Zeit bei einer endovaskulären Therapie sollte nach Möglichkeit **weniger als 60 Minuten** betragen.

Was ist neu in dieser Auflage?

- Informationen zur „low-dose“ Lyse (Seite 3)
- Abschnitt B.3.3 zur Rekanalisationstherapie unter oraler Antikoagulation (Seite 5) inkl. eines neuen Schemas (Seite 11)
- Neue „SOP Endovaskuläre Schlaganfalltherapie“ (Seite 12)
- Tabelle zur Dokumentation von Prozedur-Zeiten (Seite 17)
- Umformulierung der Patienteninformation (Seite 18)

B. Supratentorielle Ischämien

Hierunter fallen Ischämien im Territorium der A. carotis interna, A. cerebri media, A. cerebri anterior und der A. cerebri posterior.

B.1. Systemische Lysetherapie nach Zulassungskriterien

B.1.1. Voraussetzung/Indikation

Zeitintervall: <4,5h

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

B.1.2. Kontraindikationen (Ausschnitt, siehe auch Liste im Anhang und Abschnitt B.2)

Hirnblutung in der Anamnese	absolut
nicht behandelbarer Blutdruck >185/110mmHg	absolut
intrakranielle oder intraspinale OP letzte 3 Monate	absolut
unversorgtes intrakranielles Aneurysma oder AVM	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
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, ↳B.2.3
INR >1,7	absolut
Thrombozytenzahl <100.000/µl	relativ
Zeitfenster unklar, wake up stroke	relativ, ↳ B.2.1
Alter >80Jahre	relativ, ↳B.2.2
schweres Mediasyndrom (Hemiplegie, fixierte Kopf- und / oder Blickwendung, Sopor oder Koma)	relativ, ↳ B.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, ↳ B.2.4
Krampfanfall bei Symptombeginn	relativ, ↳B.2.5
Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko	relativ
Diabetes und früherer Schlaganfall in der Anamnese	sehr relativ
Schädelhirntrauma in den letzten 3 Monaten	sehr relativ

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

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

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (Version Juni 2016)

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.

B.1.3. Diagnostik

Nativ CCT:	Beurteilung der Infarkt-Frühzeichen ¹ inkl. automatischer e-ASPECTS Auswertung; Ausschluss ICB / SAB, andere DD
Multimodales CCT ² :	bei allen Patienten, falls daraus eine therapeutische Konsequenz (z.B. Einleitung einer endovaskulären Therapie) erwachsen könnte ³
MRT:	bei ECASS4-/Wake-UP-Kandidat im Rahmen der Studie

B.1.4. 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**.
- Anschluss an den Überwachungsmonitor und Ausdruck eines EKG-Streifens.
- Bei Patienten mit Vorhofflimmern sollte konsequent versucht werden die Medikamentenanamnese zu erheben. 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. 13). Bei Verdacht oder Hinweisen auf eine Marcumar®-Einnahme ist die INR mittels CoaguChek® zu überprüfen; bis zu einer INR von 1,7 ist die systemische Lyse-Therapie zulässig (Rizos 2009)
- 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 dokumentieren⁴**.
- 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 (→ Tabelle D)

Anmerkungen: Bei allen Lysepatienten ist zu evaluieren, ob eine Studienteilnahme (ECASS-4, WakeUp) oder additiv eine mechanische Thrombektomie in Betracht kommt.

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 D) erwogen werden (Anderson 2016).

¹ Indikationen für ein Schlaganfall-MRT siehe auch Abschnitt B.2.1

² Dies umfasst eine CTA inkl. Aortenbogen und eine Perfusionsuntersuchung

³ Parallel dazu ist die systemische Lysetherapie vorzubereiten bzw. zu verabreichen

⁴ Natürlich ist auch möglichst genaue der Zeitpunkt des Symptombeginns oder des Auffindens zu dokumentieren

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (Version Juni 2016)

Seltene Nebenwirkung von rt-PA: oropharyngeales Angioödem; Therapie rtPA umgehend stoppen, 250 mg Decortin H, 2 Amp Tavegil, 2 Amp Ranitic, engmaschige Atemwegskontrolle, ggfs. Schutzintubation.

B.1.5. Nachbehandlung

Aufnahme auf die Stroke Unit (Neuro 5) oder Intensivstation (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

Wenn bisher keine Gefäßdiagnostik, dann neurosonologische Dx sobald wie möglich.

Ausfüllen des SITS-Dokumentationsbogens.

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

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

Die systemische Lysetherapie außerhalb der (engen) Zulassungskriterien (→ B.1) bedingt als Off-Label-Therapie im Sinne eines individuellen Heilversuchs eine verstärkte Patienteninformation und Aufklärung (→ F). 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](#)).

B.2.1. Zeitfenster >4,5 Stunden oder unbekannt (Wake up stroke)

In diesen Fällen erfolgt primär der Versuch die Patienten in die ECASS-4 oder Wake-Up Studie aufzunehmen, was eine Diagnostik mit **Schlaganfall-MRT**⁵ voraussetzt. Wenn eine Studienteilnahme nicht möglich ist, erfolgt ebenfalls ein Schlaganfall-MRT, oder wenn hierfür Kontraindikationen bestehen eine multimodale CCT und die Rekanalisations/Lysetherapie nach dem oben beschriebenen Schema (→ B.1.4, B.2), wenn folgende Kriterien erfüllt sind (Thomalla 2009, Kakuda 2010, Zaro-Weber 2010):

- Akuter Infarkt (DWI, Nativ-CT) ASPECT>5, <100ml Infarktkern
- darüber hinaus gehende Perfusionsstörung (mind. 20% Unterschied)
- Infarkt nicht vollständig in der T2/FLAIR-Sequenz demarkiert

Der Einschluss in ECASS4 oder Wake-Up erfolgt natürlich nur, wenn eine mögliche Placebo-Therapie ethisch zu rechtfertigen ist (z.B. nicht bei Patienten mit M1 Verschluss).

B.2.2. Alter > 80 Jahre

Patienten über 80 Jahre sind weiterhin von der Zulassung zur systemischen Lysetherapie ausgeschlossen. Verschiedenen Kohortenstudien, IST-3 und die Analyse der VISTA-Datenbank (Mishra 2010) zeigen, dass diese Patienten im 3-Std. Zeitfenster mit Lysetherapie eine signifikant höhere Chance auf ein gutes Outcome haben; das Blutungsrisiko ist im Vergleich zu jüngeren Patienten nicht erhöht. Neuere Analysen deuten darauf hin, dass die systemische

⁵ Die Vermutung, es könne auch eine Hirnblutung vorliegen, ist keinerlei Argument für ein Abweichen hiervon. Auch bei einer Hirnblutung liefert die MRT in der Frühphase wichtige Zusatzinformationen. Dann aber daran denken, dass eine T1 nach KM anzufertigen ist (Abweichung vom üblichen Stroke-MRT-Protokoll).

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (Version Juni 2016)

Thrombolysetherapie der über 80jährigen auch im bis zu 3-4,5 Std. Zeitfenster sicher und effektiv ist (Emberson 2014; Frank 2014). Daher wird entsprechend des unter B.1 genannten eine systemische Thrombolysetherapie und eine mechanische Rekanalisation (→ B.2) im Rahmen einer Off-Label Anwendung empfohlen / angeboten.

B.2.3. Orale Antikoagulation

Marcumar-Pat. können bis zu einer INR von 1,7 systemisch lysiert 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) kann 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 13). Dieses Vorgehen kann auch bei Zuweisungen von extern zur mechanischen Thrombektomie empfohlen werden.

Für Patienten, die 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!

B.2.4. Patienten mit fluktuierender Symptomatik, rascher Besserung, oder geringen Symptomen

Patienten, bei denen sich die Symptome bessern, aber bei denen noch ein fokales neurologisches Defizit vorliegt (egal welchen Schweregrades!), 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, erhalten nach Möglichkeit eine multimodale Bildgebung und Rekanalisationstherapie. Je geringer die Symptome und die daraus resultierende wahrscheinliche Behinderung, desto mehr Bedeutung gewinnen mögliche Kontraindikationen (→ B.1.2).

B.2.5. Krampfanfall beim Auftreten der Schlaganfallsymptome

Durchführung eines multimodalen CCT oder eines Schlaganfall-MRT und Lyse anhand der unter B.3.1 aufgeführten Kriterien. Die Lyse von sog. „stroke-mimics“ in schwierigen Zweifelsfällen (z.B. Anfall + Todd'sche Parese) erscheint ausreichend sicher zu sein (Zinstok 2013).

B.2.6. Andere Ausschlusskriterien verletzt

Siehe auch Kommentare in der zweiten Spalte der Tabelle in Abschnitt B.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.

B.2.7. 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 wird demnach **nicht** empfohlen, allerdings soll die Übernahme und ggfs. spätere Lyse/Rekana-

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (Version Juni 2016)

lisation hier oder Studienteilnahme in unserem Zentrum angeboten werden. 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.

B.3. Endovaskuläre Therapie

Die randomisierten Studien zum Vergleich 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 MT gezeigt (Goyal 2016).

Im Gegensatz zur systemischen Thrombolyse gibt es kaum klinische Kontraindikationen für eine MT.

B.3.1. *Indikation / Diagnostik*

Bei allen Schlaganfallpatienten - bei denen aus der Diagnostik die Konsequenz einer mechanischen Thrombektomie erwachsen könnte - erfolgt als primäre Bildgebung ein multimodales CT (mCT) mit Nativ-CT, Perfusions-CT, und CT-Angiografie inkl. Aortenbogen.

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 (>100ml Infarktkern) sollten nur nach individueller interdisziplinärer Nutzen/Risikoabwägung oder im Rahmen von Studien Studien endovaskulär behandelt werden.

Es gibt Hinweise, dass einige Patienten mit ausgedehnter DWI-Läsion (Gilgen 2015) oder ausgedehnter CBV-ASPECTS Läsion (Borst 2015) von einer endovaskulären Thrombektomie profitieren können. Für diese Patientengruppe existieren bisher keine zuverlässigen diagnostisch prädiktiven Bildgebungs-Parameter. Um diesen Patienten eine potentiell wirksame Therapie nicht infolge einer falsch positiven Diagnostik vorzuenthalten, sollen DWI-(ASPECTS) oder CBV-(ASPECTS) im frühen Zeitfenster (<3-6 Std.) nicht alleine zur Entscheidung gegen eine mechanische Rekanalisation angewendet werden.

Ähnliches gilt für das Ausmaß der vorbestehenden Behinderung, eine klare Grenze anhand der mRS kann nicht genannt werden, da diese auch nicht-Schlaganfall-bedingte Behinderungen erfasst.

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.

B.3.2. *Durchführung*

Wenn keine relevante Kontraindikation (↔ B.1, B.2) vorliegt, erfolgt vor der endovaskulären Therapie eine systemische Thrombolyse mit rtPA (übliches Dosisregime (0,9 mg/kg; ≤90 mg), 10% Bolus, 1 Stunde Infusionsdauer, ↪ D)⁶ als sog. bridging-Therapie. Die systemische Lysetherapie sollte nach entsprechender Vorbereitung möglichst früh, d.h. noch im CT/MRT begonnen werden.

⁶ Siehe auch Anmerkung zur „low-dose“-Lyse in Abschnitt B.1.4

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (Version Juni 2016)

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

Ob die Intervention 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 F) definierten Kriterien.

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 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.

C. Hintere Zirkulation

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

C.1. Voraussetzungen

Zeitintervall: bis 6 Stunden (in Einzelfällen 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

C.2. Kontraindikation

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

C.3. Diagnostik

Aufnahme innerhalb von 4 Std nach Symptombeginn und nicht komatös: CCT und CTA

Aufnahme später als 4 Std oder bei primärem Koma: MRT und MRA

C.4. Durchführung

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

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

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

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

D. Dosierungstabelle

KG [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.

E. Literaturempfehlungen

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

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

**SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
(Version Juni 2016)**

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.

Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, Kemp SM, Bammer R, Wechsler LR, Moseley ME, Marks MP, Albers GW. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28:887-891

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

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

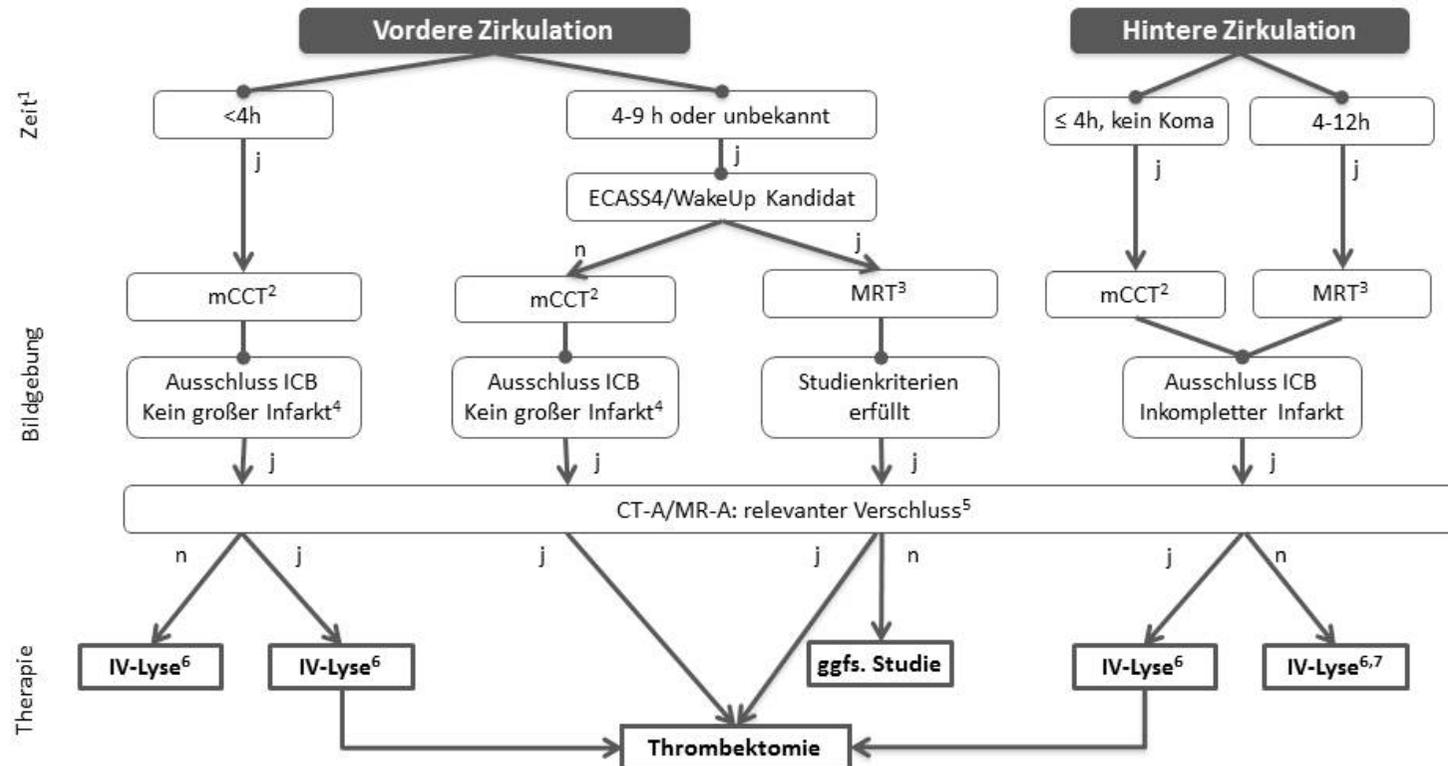
Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable Analysis of Outcome Predictors and Adjustment of Main Outcome Results to Baseline Data Profile in Randomized Controlled Trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316-22.

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.

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
(Version Juni 2016)

F. Anhänge

Rekanalisationstherapie-Schema



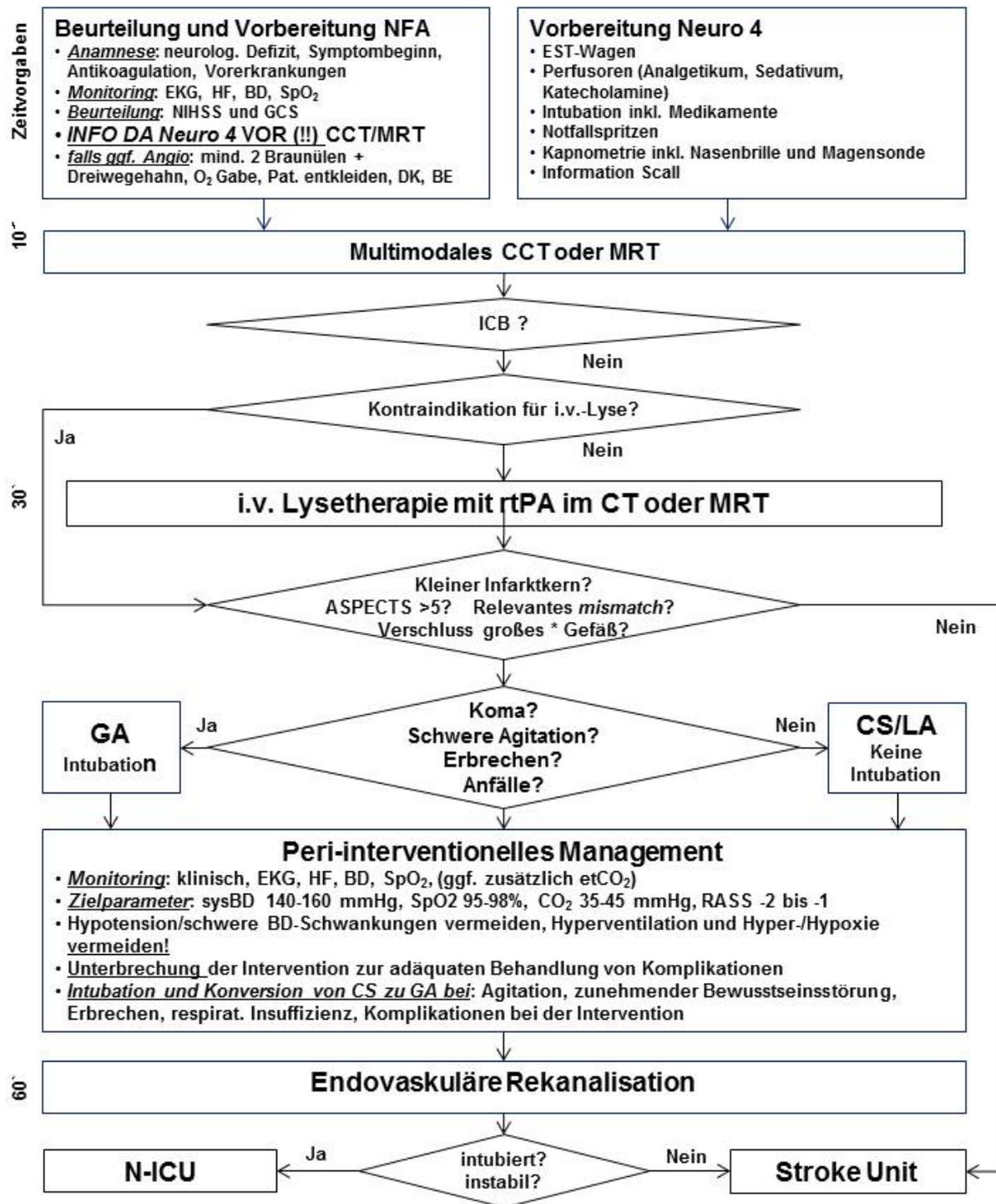
Anmerkungen

- 1: seit Symptombeginn
- 2: multimodales CCT (mind. CTA inkl. Aortenbogen) bei allen potentiellen Rekanalisationspatienten (iv-rtPA oder MT)
- 3: mit DWI/PWI und Aortenbogen-MRA
- 4: z.B. ASPECT > 5, Infarktkern <100ml
- 5: ICA, M1, mehrere M2s, A. basilaris, dominante V4
- 6: wenn keine Kontraindikationen
- 7: wenn Zeitfenster unter 4,5 Std.

Version 06/2016

**SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
(Version Juni 2016)**

SOP Endovaskuläre Schlaganfall-Therapie (EST)

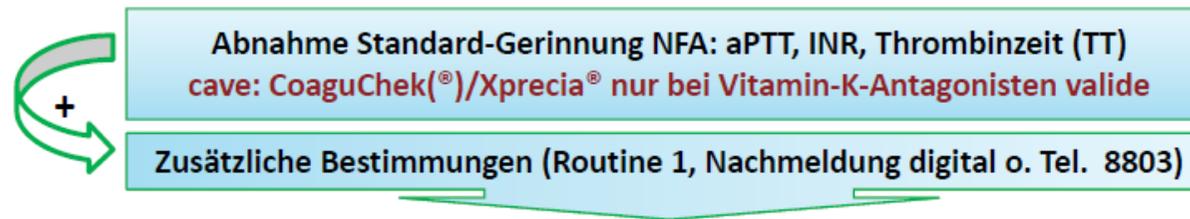


* Großes Gefäß: ACI, M1, (dominante M2), BA, (dominante oder bds) VA, ggfs. Einzelfall-Entscheidung

Schönenberger/Bösel/Ringleb 06/2016

SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
(Version Juni 2016)

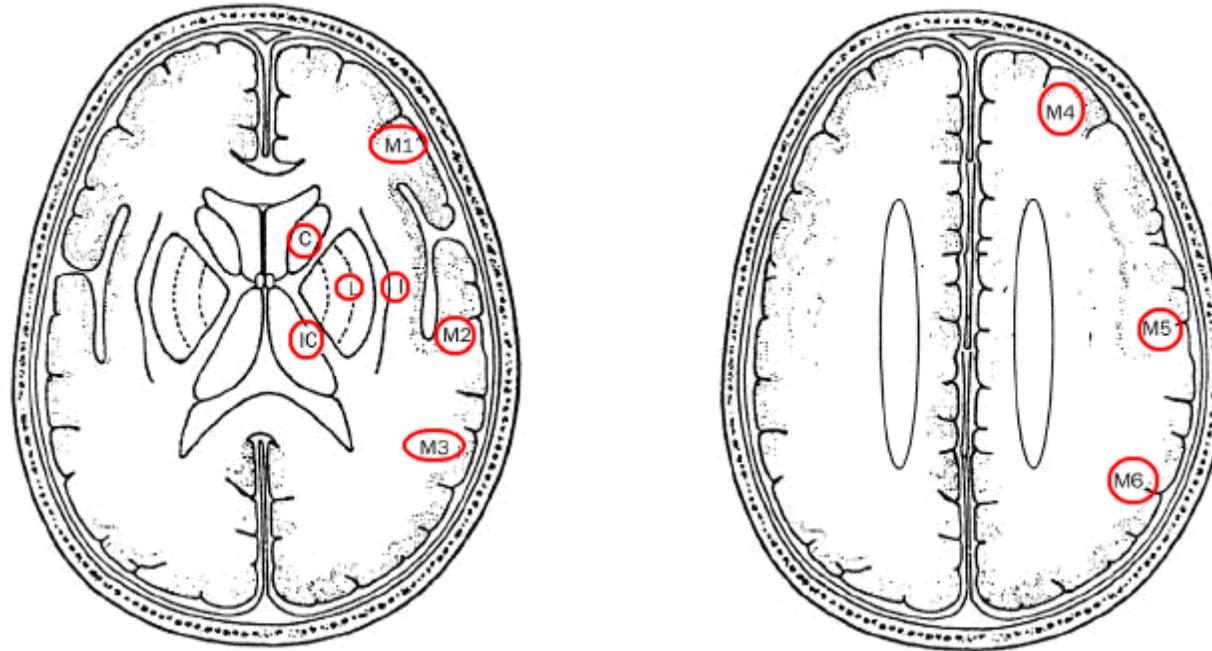
Rekanalisationstherapie bei bekannter oder vermuteter Einnahme eines dOAC in den letzten 48 Stunden



	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Zusatzbestimmung	Dabigatran-Konzentration	Anti-Xa-Aktivität (Rivaroxaban)	Anti-Xa-Aktivität (Apixaban)	Anti-Xa-Aktivität (LMW-Heparin)
i.v. Lyse, wenn	TT < 66 s und aPTT < 35 s / Dg-Konzentration < 0.03 µg/ml	aXa-Rivaroxaban < 30 ng/ml	aXa-Apixaban < 30 ng/ml	aXa-LMW-Heparin < 0.3 U/ml
Mögliche Alternative	Antagonisierung mit 5 g Praxbind® i.v. (Idarucizumab)* und nachfolgende Lyse +/- mechanische Rekanalisation	mechanische Rekanalisation	mechanische Rekanalisation	mechanische Rekanalisation

Ersteller: Dr. Jan Purrucker

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 Juni 2016)**

Versionsverzeichnis:

Datum	Änderung
2008	Erstfassung
Jan 2010	Präzisierung über die Off-Label-Lyse (Abschnitt B.2) und die Bridging-Behandlung (Abschnitt B.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

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"/>
intrakranielles unversorgtes Aneurysma, bekannte AVM	<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 <18Jahre oder >80Jahre	<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"/>
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

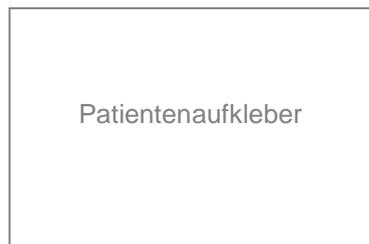
Patientenaufkleber

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

Liebe Patientin, lieber 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 Score

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] _____